SAMMLUNG
KLINISCHER ABHANDLUNGEN

ÜBER

PATHOLOGIE UND THERAPIE

DER

STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. **CARL VON NOORDEN,**
OBERARZT DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES IN FRANKFURT A. M.

4. Heft.

Ueber diabetische und nicht-diabetische Autointoxicationen
mit Säuren (Acidosis)

von

Dr. **L. Mohr.**

Berlin 1904.
Verlag von August Hirschwald.
N.W. Unter den Linden 68.

SAMMLUNG
KLINISCHER ABHANDLUNGEN
ÜBER
PATHOLOGIE UND THERAPIE
DER
STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. **CARL VON NOORDEN,**
OBERARZT DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES IN FRANKFURT A. M.

4. Heft.

Ueber diabetische und nicht-diabetische Autointoxicationen mit Säuren (Acidosis)

von

Dr. **L. Mohr.**

Berlin 1904.
Verlag von August Hirschwald.
N.W. Unter den Linden 68.

1. Allgemeines über Autointoxicationen mit sauren Stoffwechselproducten.

Die Auffassung, dass eine Reihe krankhafter Störungen im Organismus auf Giftwirkungen von Stoffwechselproducten zurückzuführen ist, also Autointoxicationen in wahrem Sinne darstellen, hat im Laufe der letzten Jahre feste Wurzel im ärztlichen Denken gefasst. Zwar ist diese Vorstellung, wie bekannt, schon den alten Aerzten und vor allem der Volksmedicin geläufig gewesen, actuell wurde sie jedoch erst durch die Arbeiten Bouchard's und seiner Schüler. Der Umschwung in der anfangs ablehnenden Stellung, die besonders deutsche Forscher der mit grosser Begeisterung verkündeten Lehre gegenüber eingenommen hatten, ist in erster Linie dem Umstand zu verdanken, dass man eine Anzahl solcher toxischen Stoffwechselproducte, die Art ihrer Entstehung im Körper und ihre pathologischen Wirkungen mit der Klarheit kennen lernte, wie sie die ehemalige Kritik forderte. Zwar sind wir nicht in der Lage, diese Forderungen für alle hierhergehörigen Fälle erfüllt zu sehen, für eine grosse Gruppe von wichtigen Krankheitsbildern besitzen wir jedoch die nothwendige Kenntniss der chemischen Basis.

In klinischer Beziehung am meisten geklärt und auch nach der experimentellen Seite am besten fundirt ist die Form der Autointoxication, die auf Giftwirkung von sauren Producten des Stoffwechsels bezogen wird, die Säureintoxication[1]).

Im normalen Ablauf des thierischen Stoffwechsels entstehen bei der Zersetzung der Eiweissstoffe, Fette und Kohlenhydrate eine Reihe saurer Producte, die als intermediäre Stoffe entweder weiter

1) Ausführliche Literatur über diesen Gegenstand giebt F. Kraus in Ergebnisse der allgemeinen pathol. Morphologie und Physiologie des Menschen und der Thiere, herausgeg. v. Lubarsch u. Ostertag. 2. Abth. 1895.

abgebaut oder als nicht oxydirbar ausgeschieden werden. Unter diesen verlässt die Kohlensäure in grossen Mengen den Körper durch die Lungen; Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Harnsäure u. a. werden im Urin ausgeschieden und zwar stets in Bindung mit Alkalien; freie Säure erscheint im Urin nicht. Während bei Abdunstung der Kohlensäure durch die Lunge stets wieder Alkali zur Absättigung neuer Kohlensäure frei wird, erleidet der Körper durch Verbindung der Basen mit Säuren im Urin stets einen Verlust an Alkalien. Für gewöhnlich wird dieser durch zureichende Aufnahme von Alkalien in der Nahrung gedeckt. Ausserdem verfügt der Organismus über eine Alkali-Reserve in den Zellen und im Blut. Alkalien bilden einen integrirenden Bestandtheil des Protoplasmas, wo die einzelnen Stoffe in verschiedenster Bindung mit Eiweiss niedergelegt sind. Hauptsächlich sind es Kaliumsalze, während Na-Verbindungen in der den Gewebeaustausch vermittelnden Flüssigkeit vorherrschen. Der Alkaligehalt des Blutes setzt sich aus mehreren Factoren zusammen: 1) aus alkalisch reagirenden Verbindungen, wie Natriumcarbonat und Natriumphosphat, 2) aus grossen Mengen fest an Mineralsäure gebundener Alkalien.

Der Gehalt des Blutes an alkalisch reagirender Substanz ist nicht sehr gross, er wird für 100 g Blut zu 180 mg NaOH angegeben. Der thierische Organismus hält nun mit grosser Constanz an seinem Alkalibestand fest und erträgt Abschwächungen seiner alkalischen Reaction nur schwer, wie vor allem die experimentelle Forschung gezeigt hat.

Man kann auf zwei Wegen dem Körper Alkali entziehen: entweder indem man seine Zufuhr in der Nahrung vermindert bezw. gänzlich abschneidet, oder indem man grosse Mengen Säure dem Körper einverleibt. Im ersteren Fall stellen sich zunächst keine besonderen Abweichungen im allgemeinen Stoffwechsel ein, allmählich wird aber Alkali dem Körper entzogen. Die Folge selbst geringen Alkaliverlustes sind beim Hund krankhafte Veränderung des Nervensystems und Störungen der Assimilation der Nährstoffe. Nach einiger Zeit erfolgt unter Krämpfen der Tod. Bei Mäusen tritt bei Alkalienentziehung in der Nahrung der Tod früher ein, als im Hunger. Nach Bunge[1]) ist als Todesursache eine Ver-

1) Lehrbuch der Physiol. 1901, 2. Bd.

giftung mit Schwefelsäure anzusehen. Diese Säure, die bei der Eiweisszersetzung entsteht, findet nicht genügend Alkali zur Bindung und häuft sich im Organismus an. Den Beweis dafür erbrachte Bunge damit, dass bei theilweiser Absättigung der Säure durch Zufuhr von säurebindendem Alkali die Thiere entsprechend länger leben.

Weit prägnantere Erscheinungen erzielt man mit der Zufuhr entsprechend grosser Mengen Säure, die man Thieren per os oder subcutan einverleibt. Beim herbivoren Thier hat die Säure-Einfuhr einen raschen Verlust von Alkali im Urin und eine beträchtliche Abnahme der Blutalkalescenz zur Folge, die Athemfrequenz steigt anfangs, wird gegen Ende des Lebens langsamer, die Pulsfrequenz wird gleichfalls erhöht, der Blutdruck anfangs erhöht, sinkt im weiteren Verlauf der Vergiftung; die Thiere werden ataktisch, bekommen Krämpfe und erliegen schliesslich im Coma. Beim Hunde verläuft die Vergiftung auf andere Weise. Säuremengen, die die tödtliche Dosis für das Kilo Kaninchen um das 3 fache übersteigen, erträgt der Hund noch ohne besondere Beeinträchtigung seines Wohlbefindens. Die Abgabe von Alkali ist gering und der Alkalescenzgrad des Blutes verändert sich wenig. Im Urin erscheint eine der Zufuhr entsprechende Menge von Säure und gleichzeitig mehr Ammoniak. In der Production und Ausfuhr von Ammoniak, das der Organismus der Carnivoren aus der Eiweisszersetzung nimmt, liegt das beste Schutzmittel der Thiere gegen die Säureintoxication. Der Vortheil, aus der Eiweisszersetzung Ammoniak in fast unbegrenzten Mengen zur Neutralisirung von sauren Producten verwenden zu können, theilt der Mensch mit dem carnivoren Thier, und diese Fähigkeit ermöglicht ihm die Bewältigung so enormer Mengen von Säure, wie sie mehrfach in pathologischen Zuständen beobachtet worden sind.

Auf die Aehnlichkeit der wichtigsten klinischen Symptome mit den Symptomen der experimentellen Säurevergiftung gründet sich die Lehre von der Säure-Autointoxication des Menschen. In Betracht kommen vor allem: die Abnahme der Blutalkalescenz, die vermehrte Ausscheidung von NH_3 und das Auftreten von Säuren, die in der Norm nicht oder nur in geringen Mengen vorhanden sind. Man wird natürlich nicht erwarten dürfen, jedesmal das ausgesprochene Bild der experimentellen Säurevergiftung im

einzelnen Falle vorzufinden, man hat aber doch an der Hand der oben ausgeführten Kriterien bei den verschiedensten Grundkrankheiten weniger oder stärker ausgeprägte Formen von Säureautointoxication kennen gelernt.

Uebermässige Anhäufung von Säuren kommt unter dem Einfluss krankhafter Stoffwechselvorgänge auf verschiedene Weise zu Stande: entweder 1. die Ausscheidung der Säuren ist behindert, oder 2. die Bildung der Säuren ist vermehrt, bei gleichzeitiger Beeinträchtigung ihres Abbaus. Abgesehen von behinderter Kohlensäureabgabe durch die Lungen (bei gewissen Erkrankungen der Circulations- und Respirationsorgane) und abgesehen von verminderter Harnsäureausscheidung im acuten Gichtanfall, hat der erstgenannte Modus keine grosse praktische Bedeutung. Wenigstens kommt es durch die Behinderung der Ausscheidung saurer Producte allein niemals zu dem klinischen Bilde der Autointoxication mit Säuren. Dagegen verbindet sich ungenügende Ausscheidung manchmal mit der Ueberproduction von Säuren, und dadurch wird dann die Gefahr der Intoxication gesteigert.

Der zweite Modus für die Pathologie ist von grösserer Bedeutung. In Betracht kommen u. A. Fleischmilchsäure, Carbaminsäure, Fettsäuren, Oxalsäure, Harnsäure, aromatische Oxysäuren, und vor Allem die uns hier interessirenden Körper: β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton.

Die Thatsache, dass diese drei Substanzen untereinander in engem Zusammenhang stehen, ist sicher. Sie ist von Gelmuyden[1]) mit der Bezeichnung „Acetonkörper“ als Sammelname für die drei Substanzen zum treffenden Ausdruck gebracht worden. Wie dieser Zusammenhang zu denken ist, darüber gingen bis ins letzte Jahrzehnt die Meinungen der Autoren auseinander. v. Jacksch[2]) nahm an, dass das Auftreten von Aceton im Körper Vergiftungssymptome im Gefolge habe. Bei übermässigem Gehalt der Körpersäfte an Aceton vereinigt sich dieses mit den aus der Eiweissspaltung hervorgegangenen Säuren; dadurch entstehe Acetessigsäure. In ähnlicher Weise soll nach von Jacksch aus Aceton

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 23 und 27 und Scandinav. Arch. 1901.

2) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885. (Daselbst die ältere Literatur).

β-Oxybuttersäure entstehen. Die Erfahrungen der letzten Jahre zwingen jedoch, diese Vorstellung aufzugeben, und zwar auf Grund chemischer Ueberlegungen, sowie experimenteller und klinischer Befunde.

Es lässt sich nämlich zeigen, dass auch ausserhalb des Körpers im Reagensglas der Uebergang der 3 Substanzen ineinander gerade in umgekehrter Richtung verläuft, wie die ältere Anschauung es wollte. Die Oxybuttersäure ist eine Oxysäure mit der secundären Alkoholgruppe. Wie alle diese Säuren, geht sie bei Oxydation leicht in die entsprechende Ketonsäure, die Acetessigsäure über. Diese kann als Aceton aufgefasst werden, bei der ein H-Atom durch die Carboxylgruppe ersetzt ist. Erwärmt oder kocht man Acetessigsäure, so bildet sich Aceton und Kohlensäure. Die hier angeführten Formeln werden das Gesagte gut zur Anschauung bringen:

β-Oxybuttersäure: $CH_3—CHOH—CH_2—COOH$.
Acetessigsäure: $CH_3—CO—CH_2—COOH$.
Aceton: $CH_3—CO—CH_3$.

Derselbe Vorgang wie im Reagensglas tritt zu Tage, wenn man β-Oxybuttersäure dem Körper einverleibt. Beim gesunden Menschen und beim gesunden Thier wird die β-Oxybuttersäure gänzlich verbrannt, nur eine geringe Vermehrung des Acetons im Urin ist die Folge. Beim diabetischen Hunde nach Pankreasexstirpation und beim diabetischen Menschen erscheint neben vermehrtem Aceton noch Acetessigsäure im Urin. Von einzelnen Autoren wird übrigens auch berichtet, dass die Säure selbst in den Urin übergegangen sei. Der umgekehrte Vorgang, dass bei Verfütterung von Aceton die beiden anderen Substanzen oder eine derselben in vermehrter Menge aufgetreten sei, wird nie beobachtet, immer nur kommt es zur Vermehrung der Acetonausfuhr selbst.

Aus der Verschiedenheit im Verhalten des gesunden und des diabetischen Thieres gegenüber der Einfuhr von β-Oxybuttersäure, ferner aus einem Versuche Araki's[1]), wonach ein mit Kohlenoxyd vergiftetes Thier subcutan eingespritztes oxybuttersaures Natron nicht wie das gesunde zu CO_2 verbrennt, sondern es zum Theil unverändert, zum

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 15, 16 u. 17.

Theil als Diacetsäure und Aceton ausscheidet, ergiebt sich die Auffassung, dass alle 3 Substanzen ihre Entstehung einer gemeinsamen Oxydationsstörung verdanken, die allerdings bei Kohlenoxydvergiftung (Hund) und beim Pankreasdiabetes verschiedene Ursachen hat. Beim ersteren ist es der Mangel an O, aus der sich die Oxydationsstörung ableitet. Beim experimentellen Diabetes jedoch und beim Diabetes des Menschen ist von O-Mangel nicht die Rede, denn der Diabetiker sowohl, wie der pankreas-diabetische Hund nehmen die zur Verbrennung des Nahrungsmaterials nothwendige O-Menge willig auf. Es kann sich also nicht um O-Mangel, sondern nur um eine locale Hemmung der Oxydation handeln.

Durch diese Auffassung, dass das Auftreten der 3 Acetonkörper an eine gemeinsame Ursache geknüpft ist, nämlich an eine eigenartige Hemmung oxydativer Processe, gewinnt vor Allem die klinische Beurtheilung der 3 Substanzen erheblich an Klarheit und Bedeutung. Wir erhalten einen Maasstab zur Abschätzung der Intensität jener Oxydationsstörung, insofern als wir, auf Grund der chemischen Thatsachen und auf Grund der experimentellen Ergebnisse bei Verfütterung der Substanzen, anzunehmen berechtigt sind, dass Ausscheidung von β-Oxybuttersäure eine stärkere Störung voraussetzt, als die Ausscheidung des Acetons oder der Acetessigsäure.

Die Consequenz dieser Auffassung ist die Unterordnung der bisher als selbstständiges Krankheitssymptom geltenden Acetonurie unter den Begriff der Säureautointoxicationen, und die Uebertragung der bisher für das Vorkommen und die Bildung des Acetons herrschenden Theorien auf seine Vorstufen: die β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure. Es liegt in der geschichtlichen Entwicklung unserer Kenntnisse über pathologisches Auftreten der Acetonkörper, dass bisher die Bedeutung des Acetons zu einseitig betont wurde. Bereits Petters[1]), der zuerst den Körper im Urin eines Diabetikers fand, und Kaulich, der sich nach ihm mit der Acetonausscheidung beschäftigte, vermutheten, dass es sich da, wo Aceton gefunden wurde, um autotoxische Zustände handle, die durch das bisher unbekannte Ausscheidungsproduct hervorgerufen wurden. Diese Auffassung gab der Forschung über das Aceton

1) cit. bei von Jacksch, l. c.

auch in der Folgezeit das Gepräge. Cantani[1]), Betz[1]), von Jacksch[1]), Buhl[2]) vindicirten ihm giftige Eigenschaften und vermutheten es als Ursache der sogenannten Acetonämie, ein Krankheitsbild, das man allerdings mehr nach den im Thierexperiment durch subcutane Zufuhr von Aceton hervorgerufenen Symptomen, als nach klinischen Thatsachen construirte. Im Thierexperiment [von Buhl[3]), von Jacksch[4]), Albertoni[5]), Ruschhaupt[6]), Franz Müller[7])] folgten auf Injection von Aceton in die Blutbahn, oder auch nach Inhalation schwere Betäubungszustände, oft unter Temperaturabfall. Dabei kann es auch zu Glykosurie kommen. Doch scheint diese mehr durch die Abkühlung bedingt zu sein, als durch Acetonwirkung selbst (Franz Müller). Demgegenüber erwiesen sich Fütterungsversuche mit Aceton [Frerichs[8]), Kussmaul[9])] selbst in grossen Dosen absolut unschädlich, auch beim Menschen. Frerichs lehnt deshalb die Annahme einer Acetonämie als selbstständiges Krankheitsbild und die Bedeutung des Acetons als auslösendes Moment desselben ab.

Die werthvollen Untersuchungen Rosenfeld's[10]) und seiner Schüler, sowie Hirschfeld's[11]) deckten den Zusammenhang der Acetonausscheidung mit der Zusammensetzung der Nahrung auf und klärten damit, wie wir weiter unten sehen werden, ganz bedeutend die Sachlage. Die von Hirschfeld in einseitiger Weise noch betonte prognostische Bedeutung der Acetonurie beim Diabetes musste erheblich eingeschränkt werden, als man den Zusammenhang der Acetonurie mit der Oxybuttersäure-Ausscheidung und die Pathologie derselben kennen lernte.

---

1) cit. bei von Jacksch, l. c.
2) Zeitschr. für Biologie Bd. 16.
3) l. c.
4) l. c.
5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 18.
6) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 44.
7) Ibid. Bd. 46.
8) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6.
9) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14.
10) Deutsche med. Wochenschr. 1885 u. Centr.-Bl. f. innere Med. 1895 (daselbst auch die Arbeiten seiner Schüler citirt).
11) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28, 31. Deutsche medicin. Wochenschrift 1893.

Nachdem Hallervorden[1]) auf Grund der vermehrten Ammoniakausscheidung im Diabetes das Vorhandensein einer bisher unbekannten Säure vermuthet hatte, und Stadelmann[2]) zuerst α-Crotonsäure aus dem diabetischen Harn gewonnen hatte, gelang es gleichzeitig Minkowski[3]) und Külz[4]), die β-Oxybuttersäure selbst aus Diabetikerharn darzustellen. Seitdem ist die Säure noch in einer grossen Zahl anderer Krankheitszustände gefunden worden: bei Scorbut, bei verschiedenen Infectionskrankheiten, Typhus, Dysenterie etc., bei Carcinomkranken. Das Auftreten der Säure ist sicher keine Seltenheit. Man kann sie auf Grund ihrer nahen chemischen Verwandtschaft mit dem Aceton und der Acetessigsäure überall da vermuthen, wo beide Substanzen in erheblichem Maasse auftreten. Ihr Nachweis ist in der That in solchen Fällen stets gelungen. [Magnus-Levy[5]), Gerhard und Schlesinger[6]), Kraus[7]), eigene Beobachtungen.] Die höchsten Werthe erreicht aber die Ausscheidung der Säure im Diabetes, speciell vor und im Coma, wo ja auch die höchsten Werthe für Aceton beobachtet worden sind. Diese Thatsache hat dazu geführt, das Coma diabeticum als die Folge der Säureanhäufung im Körper (Acidosis) aufzufassen und darauf die Alkalitherapie des Coma diabeticum zu gründen.

Nun besitzt die β-Oxybuttersäure selbst ebensowenig toxische Eigenschaften, wenn ihre Aufnahme durch den Magen erfolgt, wie das Aceton und die Acetessigsäure. Dies geht aus zahlreichen Versuchen hervor, bei denen man die Säure Gesunden und Diabetikern einverleibte. Auch beim pankreas-diabetischen Hunde gelang es nicht, durch Eingabe grösster Mengen von β-Oxybuttersäure Coma oder comaähnliche Zustände hervorzurufen. Die deletäre Wirkung der β-Oxybuttersäure im Coma beruht in der That auch nicht auf den specifisch toxischen Qualitäten der Oxybutter-

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 10.

2) Ibid. Bd. 17, ferner die Arb. des Autors: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 37 u. 38.

3) Ibid. Bd. 18.

4) Zeitschr. f. Biologie Bd. 20.

5) Arch. f. exp. Path. u. Parm. Bd. 42.

6) Ibidem.

7) l. c.

säure, sondern nur auf ihrem Säurecharakter im allgemeinen, vermöge dessen sie dem Körper Alkali entzieht. Ob diese Alkalientziehung sich allein in der Verarmung an fixem Alkali äussert, oder ob, wie Magnus-Levy[1]) meint, das Hauptmoment der Giftwirkung in der Besetzung der basischen Componenten der Eiweisskörper liegt, wodurch diese für den Lebensprocess untauglich werden, muss dahingestellt sein. Angesichts der zweifellos constatirten bedeutenden Alkalescenzabnahme des Blutes im diabetischen Coma wirken wahrscheinlich beide Factoren zusammen.

Das Auftreten der Acetonkörper in den oben erwähnten und später genauer zu skizzirenden pathologischen Zuständen, die untereinander im Wesen so verschieden sind, wird geklärt, wenn man die Umstände näher betrachtet, wo unter sonst normalen Zuständen ebenfalls die Körper im Urin gefunden werden. Vor allem ist die Auffassung aufzugeben, dass Acetonausscheidung unter allen Umständen eine krankhafte Erscheinung sei. Dieser falschen Auffassung verdankt die Aufstellung mehr theoretisch construirter als klinisch begründeter Formen von sogenannten Acetonurien ihren Ursprung. Man hat diese ehemals von Petters und Kaulich, Cantani, von Jacksch aufgestellten Krankheitsbilder fallen gelassen in dem gleichen Maasse, als sich unsere physiologischen Kenntnisse der Säurebildung im Körper erweiterten. Zunächst fand man, dass unter normalen Verhältnissen die Secrete einen in engen Grenzen wechselnden Gehalt an Aceton hatten. Im Urin beträgt bei gewöhnlicher Ernährung eines gesunden Menschen die Menge des innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Acetons 1 bis 3 cg, eine grössere Menge (60—70 pCt. des Gesammtacetons) verlässt den Körper in der Athemluft. [J. Müller[2]), L. Schwarz[3]), Gelmuyden[4]]. Zu verschiedenen Stunden wechselt die Grösse der Ausscheidung derart, dass sie während der Nachtzeit höher ist, als zu den übrigen Tageszeiten. Das weist darauf hin, dass die Nahrungsaufnahme von Einfluss auf die Grösse der Acetonausscheidung ist. In der That steigt im Hungerzustande die Aceton-

1) l. c.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40.

3) Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1900. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. Centr.-Bl. f. Stoffwechs.-Krankh. 1900 No. 1.

4) l. c.

ausfuhr ganz beträchtlich an; gleichzeitig verschiebt sich das Verhältnis von Harn- und Athemaceton derart, dass mehr Aceton im Urin erscheint als in der Athemluft. Fr. Müller[1]) fand am 7. Hungertage 40mal so viel Aceton, als vor dem Hunger. Ausserdem kommt es bei länger fortgesetztem Hunger zur Ausscheidung von Acetessigsäure und Oxybuttersäure (Minkowski u. a.), während bekanntlich in den normalen Ausscheidungsproducten die beiden letzteren Substanzen stets vermisst werden. Ferner ergab sich im Anschluss an die Beobachtung von Biermer, wonach mit der Einführung der Fleischfettdiät bei Zuckerkranken die Acetonausscheidung steigt und es dabei auch häufig zur Ausscheidung von Acetessigsäure kommt, dass auch beim gesunden Menschen bei einseitiger Ernährung mit Fleisch und Fett die gleiche Erscheinung eintritt, wie im Hunger. Eine Erklärung erschien beim Vergleich beider Zustände leicht: da Hungeracetonurie auf verminderter Zufuhr von Nahrung beruht, schloss man, dass die gleiche Ursache (Unterernährung) auch der Acetonurie bei Fleischfettkost zu Grunde liege; denn erfahrungsgemäss ist bei einseitiger Eiweissfettnahrung die Zufuhr an Brennmaterial meist zu gering.

Gegenüber dieser Auffassung konnte aber Hirschfeld[2]) zeigen, dass auch bei überreicher Deckung des Kalorienbedarfs durch Fett die Acetonurie gleich blieb, und dass überreiche Eiweisszufuhr eine Verminderung der Acetonausscheidung zur Folge hatte. Es war somit unwahrscheinlich, dass die oben erwähnte Annahme richtig war, und in der That gelang Hirschfeld weiterhin der Nachweis, dass es einzig und allein der Wegfall der Kohlehydrate in der Nahrung ist, der beim Gesunden und beim Hungernden die Ursache der vermehrten Acetonausscheidung darstellt. Gleichzeitig mit Hirschfeld kam Friedländer[3]) zu denselben Resultaten, die seither vielfach bestätigt worden sind. Der Schutz, den Genuss von Kohlehydraten in der Nahrung gegen das Auftreten von Aceton gewährt, ist ein ausserordentlicher. Aber nicht nur da, wo durch die Kohlehydratzulage eine vorher ungenügende Calorienzufuhr ergänzt wird, und wo noch die Deutung zulässig ist, dass man durch die Zulage eine von der Unterernährung abhängige Acetonurie (Hungeraceton-

1) Virchow's Archiv Bd. 131 Suppl.
2) l. c.
3) cit. bei Rosenfeld l. c.

urie) zum Schwinden gebracht hätte, zeigt sich der acetonvermindernde Einfluss derselben, sondern auch da, wo ausschliesslich geringe Mengen von Kohlenhydraten als alleinige Nahrung dienen, wo also sicher eine Art Hungerzustand besteht, bleibt eine unter anderen Umständen mit Nothwendigkeit eintretende Acetonurie aus. Ein treffendes Beispiel bietet folgender Versuch, den Dr. Satta auf meine Veranlassung an sich angestellt hat:

S. genoss 2 Tage nur 100 g Milchzucker (410 Calorien), und schied ein Centigramm Aceton im Urin aus; beim Uebergang zu einer Kost, die 300 g Fleisch und 300 g Butter enthielt und mit 2700—2800 Catorien das Nahrungsbedürfniss reichlich deckte, betrug der Acetongehalt des Urins am ersten Tage 0,8 g, am zweiten Tage 1,1 g; gleichsinnig stieg der Acetongehalt der Athemluft. In einem andern Versuche genoss S. 125 g Reis und schied dabei 1 cg Aceton aus. Beim Uebergang zur Fleischfettdiät, genau wie im ersten Versuche, stieg die Acetonausscheidung im Urin und Athemluft auf drei Gramm.

Ein ähnliches Beispiel findet sich bei Waldvogel, der bei Genuss von $1^1/_2$ l Bier und 750 g Weissbrot nur die physiologischen Acetonmengen im Urin fand, wie bei gemischter gewöhnlicher Kost. Diese Wirkung der Kohlenhydrate hat jedoch gewisse Grenzen. So stellte Hirschfeld fest, dass bei weniger als 80 g Kohlenhydrate in der Nahrung der acetonvermindernde Einfluss der Kohlenhydrate ausbleibt. Für den gesunden Menschen liegen jedoch in dieser Frage ausreichende Angaben nicht vor. Für pathologische Fälle sind sie in grösserer Anzahl vorhanden. Wir werden Gelegenheit haben, auf diese Verhältnisse später noch zurückzukommen, ferner auch darauf, wie sich dieser Einfluss der Kohlenhydrate am besten erklären lässt.

Eine weitere Erscheinung, die die Abhängigkeit der Acetonurie von der Art der Nahrung bekundet, ist die besonders in den letzten Jahren vielfach studirte Abhängigkeit der Acetonausscheidung von der Höhe und Art der Fettzufuhr. Gelmuyden[1]) hat zuerst auf diesen Zusammenhang aufmerksam gemacht, als er bei Butterfütterung eine Vermehrung der Acetonausscheidung con-

---

1) l. c.

statiren konnte. Gelmuyden vermuthete, dass es sich dabei um die Wirkung der freien Fettsäuren handle, und in der That konnten später Waldvogel[1]), Hagenberg[2]), Schwarz[3]), Mohr und Löb[4]) u. A. die Thatsache, dass nach vermehrter Einfuhr freier Fettsäuren, z. B. Buttersäure, die Acetonausscheidung im Urin und in der Athemluft ansteigt, bestätigen. Dieselbe Wirkung haben jedoch auch Fette, die keine freie Fettsäuren enthalten, wenn auch nicht in gleich hohem Maasse. Es unterliegt diese sogenannte alimentäre Acetonurie dem gleichen Einfluss der Kohlenhydrate, wie die oben beschriebene Acetonurie im Hunger und bei Fleischfettnahrung. Dies ist festzuhalten im Gegensatz zu den Beobachtungen von Hagenberg und Waldvogel[5]), die auch bei Zulage von buttersaurem Kalk zu gemischter Kost eine Vermehrung des ausgeschiedenen Acetons fanden. Die Ausschläge, die diese Autoren verzeichnen, sind aber zu gering, um die Thatsache einwandsfrei zu beweisen, es ist auch weder Schwarz in seinen früheren Versuchen, noch mir gelungen, bei übermässiger Fettzulage zu einer gemischten Kost die Acetonmengen über das physiologische Maass hinauszutreiben. Dr. Satta konnte z. B. an sich selbst zeigen, dass 300 g Butter, einer Kost von 125 g Reis beigelegt, keine Vermehrung des Acetons brachten, wohl aber, unter Ausschaltung des Reis, 300 g Butter und 200 g Fleisch die Acetonausscheidung ganz erheblich erhöhte; daneben wurden gleichzeitig 1,3 g Oxybuttersäure am 3. Tage des Versuchs ausgeschieden. Auch auf Grund vieler klinischer Beobachtungen bei Mastkuren, wo, ohne Acetonurie zu erwecken, täglich 200 g Butter und mehr zu einer gemischten Kost genommen wurden, muss an der Thatsache festgehalten werden, dass nicht die Fettzufuhr, sondern ebenfalls der Mangel an Kohlehydrat in der Nahrung bestimmend für die alimentäre Acetonurie ist. Sogar bei schwerem Diabetes trifft dies zu. v. Noorden[6])

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38 u. 42.
2) Centr.-Bl. f. Stoffw.-Krankh. 1900 No. 2.
3) l. c.
4) Centr.-Bl. f. Stoffw.-Krankh. 1902.
5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42.
6) Berl. klin. Wochenschr. 1903 No. 36.

beschrieb jüngst einen Fall, wo trotz 300 g Butter das Aceton auf 1—2 cg absank, als der Patient gleichzeitig grosse Mengen Hafermehl erhielt.

2. Die Quellen der Acetonkörper.

Wir haben bisher gesehen, wie die beim Gesunden entstandene Ausscheidung von Acetonkörpern beherrscht wird von der Anwesenheit gewisser Mengen von Kohlehydraten in der Nahrung, und können gleichzeitig auf die früher erwähnte Ansicht hinweisen, wonach das Auftreten dieser Körper die Folge einer Oxydationsstörung im Organismus ist. Damit ist die Annahme nahegerückt, dass Kohlehydratmangel und Oxydationsstörung unter einander in Beziehung stehen. Die supponirte Oxydationsstörung könnte sich darin äussern, dass die als normale intermediäre Stoffwechselproducte auftretenden Acetonkörper bei Kohlehydratmangel nicht wie gewöhnlich zu CO_2 und H_2O verbrannt werden. Dafür spricht die Thatsache, dass der Gesunde bei gemischter Ernährung β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure glatt verbrennt und eingeführtes Aceton wenigstens zum grössten Theil. Es wäre aber auch denkbar, dass bei Kohlehydratmangel der Stoffwechsel sich in pathologischen Bahnen bewegt und dabei die genannten Substanzen als neue, dem normalen Stoffwechsel fremde Producte entstünden. Für die letztere Annahme besitzen wir keine directen Anhaltspunkte: es scheint den Thatsachen besser zu entsprechen, wenn man die Acetonkörper als intermediäre Producte des normalen Stoffwechsels betrachtet.

Als Muttersubstanzen wurden zu verschiedenen Zeiten sowohl Kohlehydrat, als Eiweiss und Fett angesehen.

Die ältere Auffassung, wonach die Kohlehydrate bei ihrer Gährung im Darmcanal die Quelle für Aceton darstellen sollten, ist nach Allem, was bisher über die Wirkung der Kohlehydrate auf die Acetonkörperausscheidung gesagt worden ist, hinfällig. Auch die schon a priori unwahrscheinliche Annahme, dass abnormer Zerfall von Körper-Kohlehydraten bei Mangel an Nahrungs-Kohlehydraten dafür verantwortlich zu machen sei, lässt sich abweisen auf Grund von Beobachtungen an Diabetikern, die bei ge-

besserter Toleranz für Eiweiss- und Körperkohlehydrat nicht nur weniger Zucker, sondern auch weniger Acetonkörper ausscheiden, genau wie der Gesunde bei Fleischfettdiät auf Zufuhr von Kohlehydraten in der Nahrung.

Bis in die neueste Zeit war man von der Vorstellung beherrscht, dass aus den Eiweisskörpern sich die Quelle für diese Substanzen herleite. Die Veranlassung dazu gab die Beobachtung, dass Acetonurie meist mit hohem Eiweissumsatz vergesellschaftet war. Die Thatsache jedoch, dass auch da, wo der Eiweissumsatz in normalen Grenzen sich bewegte oder sogar abnorm niedrig gestellt war, ebenfalls Aceton- und β-Oxybuttersäure-Ausscheidung vorhanden sein kann, musste von dieser Vorstellung abbringen. Ebenso musste die Vorstellung fallen, dass die Zersetzung von Organeiweiss Acetonurie etc. zur Folge habe [Honigmann[1]), von Noorden[2])], als man in genauen Stoffwechselbeobachtungen an Diabetikern sah, dass sogar Eiweiss-Ansatz und fortdauernder β-Oxybuttersäure-Verlust miteinander vereinbar ist [Weintraud[3]), Magnus-Levy[4]), zahlreiche Beobachtungen von Noorden's]. Schon früher hatte Minkowski[5]) die Vermuthung ausgesprochen, dass durch qualitativ abnormen Abbau des Eiweissmoleküls die genannten Substanzen entstehen können und zwar so, dass zwar normale Bildung von N-Substanzen erfolge, dass aber bei der Zersetzung des N-freien Theils β-Oxybuttersäure etc. hervorgehe. In neuerer Zeit hat Sternberg[6]) die Hypothese aufgestellt, dass die Bildung der β-Oxybuttersäure aus dem Eiweiss über die Amidobuttersäure gehe, die er für ein Zersetzungsproduct des Eiweisses hält. Fütterungsversuche mit dieser Säure brachten einen Symptomencomplex zu Stande, der dem Comadiabeticum sehr ähnlich war. Auch liess sich im Harn der Thiere Acetessigsäure mit der Gerhardt'schen Reaction nachweisen. Magnus-Levy[7]) erhebt gegen die Art der Beweisführung Sternberg's mit Recht

1) Dissert. Breslau 1885.
2) Lehrb. d. Pathol. d. Stoffw. 1893. Berlin.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34.
4) Ibid. Bd. 42 u. 45.
5) Ibid. Bd. 31.
6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38.
7) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45.

gewichtige Einwände. Zunächst unterscheidet sich das Bild der Vergiftung mit Amidobuttersäure in nichts von dem mit gewissen andern Substanzen, die in keinem theoretischen Zusammenhang mit der Oxybuttersäure stehen. Ferner ist der Nachweis, dass die Amidobuttersäure bei der Zersetzung der Eiweisskörper im Organismus entstehe, nicht erbracht.

Ganz unmöglich wird aber die Annahme, dass aus der Amidobuttersäure die β-Oxybuttersäure hervorgeht, wenn man die in einzelnen Fällen von Diabetes gefundenen Mengen von β-Oxybuttersäure auf Amidobuttersäure umrechnet, wie Magnus-Levy für seine Versuche dargethan hat.

Auch die directe Gewinnung von Aceton aus Gelatine (Blumenthal und Neuberg[1]) oder aus Eiweiss [Guckelberger[2]), v. Jacksch] durch starke Oxydationsmittel fällt für die Frage, ob Oxybuttersäure und ihre Derivate im Organismus aus Eiweiss entstehen, ausser Betracht. Dafür sind die Mengen Acetons, die man aus Eiweiss gewinnen kann, zu gering, abgesehen davon, dass die Entscheidung, ob β-Oxybuttersäure im Körper aus Eiweiss entsteht, mit diesem Reagenzglas-Versuch nicht gegeben ist. Der Modus, nach dem die Acetonkörper im Organismus aus Eiweiss entstehen, könnte ja ein anderer sein. Auf Grund der vorliegenden Thatsachen können wir nur die directe Bildung des Acetons durch Oxydation der Eiweisskörper ablehnen. Die Möglichkeit bleibt jedoch, dass der N-freie Rest der Albuminate zunächst C-arme Atomgruppen abspaltet, und aus diesen durch Synthese β-Oxybuttersäure hervorgeht (s. die Bildung der Acetonkörper aus Fettsäuren weiter unten!).

Nach Abweisung der Kohlehydrate und des Eiweisses (im Sinne von Blumenthal und Neuberg, v. Jacksch) als Muttersubstanzen der β-Oxybuttersäure bleiben nur noch zwei Möglichkeiten offen: die Bildung aus Fett (durch Abbau) oder durch eine Synthese aus Körpern mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wobei es zunächst gleichgiltig ist, ob letztere beim Zerfall der Eiweisskörper oder der Fette entstehen (Magnus-Levy). Das Thatsachenmaterial, das für die erste Möglichkeit vorliegt, ist kurz folgendes:

Aus den bereits oben citirten Untersuchungen von Gelmuyden

1) Deutsche med. Wochenschr. 1900 u. Hofmeister's Beiträge z. chem. Phys. u. Pathol. Bd. 2.

2) cit. bei v. Jacksch l. c.

ging hervor, dass bei kohlehydratfreier Kost eine Zulage von Fett bezw. Fettsäuren die Ausscheidung von Aceton steigert. Die ursprüngliche Vermuthung Gelmuyden's, dass nur die niederen Fettsäuren diese Wirkung hätten, hat sich nicht bestätigt, insofern, als Schwarz, Mohr und Löb etc. zeigen konnten, dass auch von niedren Fettsäuren freie Fette, die keine niederen Fettsäuren enthalten, dieselbe Wirkung äussern, allerdings nicht im gleichen Grade. Dies geht auch aus einer grossen Reihe von Beobachtungen an Diabetikern hervor, die Dr. Satta aus unserem Laboratorium demnächst veröffentlichen wird. Dass es nicht nur die Menge an freien niederen Fettsäuren sein kann, welche Steigerung der Oxybuttersäure und Acetonausscheidung hervorruft, ergiebt sich aus Versuchen, bei denen mehr Oxybuttersäure ausgeschieden wurde als Buttersäure eingeführt war, ferner aus den Beobachtungen im Diabetes, wo die enormen Mengen Oxybuttersäure unmöglich von präformirt eingeführten niederen Fettsäuren herrühren können. Es erhebt sich daher die Frage, ob bei der Umsetzung der höheren Fettsäuren (der Nahrung und des Körpers) eine Aufspaltung der 16—18 Atome Kohlenstoff enthaltenden Kette bis zur Buttersäure stattfindet, und diese dann zu β-Oxybuttersäure oxydirt wird. Für diesen Vorgang spricht zunächst der von Löb und mir[1]) erhobene Befund, wonach rectal eingeführte Buttersäure zu einer erheblichen Vermehrung der β-Oxybuttersäure im Urin führte, ferner die Versuche von L. Schwarz, der auch nach Verfütterung höherer Fettsäuren eine Vermehrung der Acetonausscheidung fand. Dagegen hat man den Einwand erhoben, dass der Uebergang der Buttersäure durch einfache Oxydation in β-Oxybuttersäure aus chemischen Thatsachen nicht zulässig sei (Blumenthal und Neuberg). Der Einwand ist jedoch nicht unbedingt zutreffend, da chemische Processe häufig im Organismus anders ablaufen als nach theoretischen Ueberlegungen möglich erscheint; er legt aber den Gedanken an eine andere Bildungsweise der Acetonkörper nahe: es wäre nämlich möglich, dass der Abbau der Fettsäuren bis zur 2C-haltigen Essigsäure erfolgt und hieran sich eine zur Oxybuttersäure führende Synthese anschliesst. Synthesen mit der stets im Körper vorhandenen Essigsäure innerhalb des Organismus sind bekannt und speciell für die

1) Centralblatt für Verdauungs- u. Stoffwechselkr. 1902.

vorliegende Frage hat Cohn[1]) eine solche angenommen. Experimentelle Untersuchungen, die ich nach dieser Richtung angestellt, haben nicht zu dem gewünschten Resultat geführt. Immerhin ist die synthetische Bildung der β-Oxybuttersäure auf diesem Wege ebenso beachtenswerth als die Annahme, dass sie entstände aus der einfachen Zerreissung langgliedriger Kohlenstoffketten in kohlenstoffärmere Verbindungen.

Es könnte alsdann, wie bereits erwähnt, die angenommene Synthese sowohl aus den kohlenstoffarmen Trümmern der Eiweisskörper, wie der Fette hervorgehen. Es lässt sich jedoch zur Zeit nicht entscheiden, inwieweit bei der Bildung der Acetonkörper aus Fett Synthese und einfache Aufspaltung betheiligt sind, und ob in der That ausser den Fetten noch die Eiweisskörper Material zur Acetonkörperbildung liefern. Gegen letztere Möglichkeit scheint die Thatsache zu sprechen, dass reiche Eiweisszufuhr Herabsetzung der Acetonkörperausscheidung bewirkt, ich glaube jedoch, dass gewisse Erscheinungen der Acetonurie unschwer zu verstehen sind, wenn man im Sinne der vorhin entwickelten Auffassung die Acetonkörper zum Theil auch aus einer Synthese kohlenstoffarmer Substanzen, gleichgiltig welcher Herkunft, entstehen lässt.

In der Norm werden die kohlenstoffarmen Trümmer des (Eiweiss- und) Fettmoleküls weiter oxydirt, und zwar, wie schon mehrmals hervorgehoben, nur in Gegenwart genügender Mengen von Kohlehydraten. Dies beruht vielleicht auf dem grossen Sauerstoffreichthum der Kohlehydrate. Dieser wird, wenigstens zum Theil, bei der Umsetzung des Kohlehydratmoleküls in der Zelle frei und verwerthbar. Dass die Sauerstoffwirkung besonderer Art sein muss, geht schon daraus hervor, dass ja an respiratorisch aufgenommenem O für Oxydationszwecke kein Mangel ist, wie aus Respirationsversuchen bei Diabetikern von Voit und Pettenkoffer[2]), Weintraud und Laves[3]) etc. hervorgeht. Man kann sich vorstellen, dass der Einfluss der Kohlehydrate auf einer Contaktwirkung des bei ihrer Zersetzung innerhalb der Zelle frei werdenden Sauerstoffs in statu nascendi beruht.

1) cit. bei Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42.

2) Zeitschr. f. Biologie Bd. 3 u. 29.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 16.

3. Der Ort der Acetonkörperbildung.

Die älteste Anschauung verlegt die Entstehung des Acetons in den Darmkanal, wo es bei der Zersetzung der Kohlehydrate auftreten sollte. Dafür schien zu sprechen die sogenannte intestinale Acetonurie und der Umstand, dass der sog. Aceton-Autointoxication Magendarmstörungen zugesellt oder vorausgegangen waren. Es ist zwar gelungen, Aceton bei solchen Kranken im Magen- und Darminhalt nachzuweisen, in letzter Zeit hat Magnus-Levy sogar die β-Oxybuttersäure im Mageninhalt gefunden; die Mengen jedoch sind so gering im Vergleich zu den im Blut kreisenden, dass man nicht annehmen kann, sie seien hier entstanden. Sie sind im Gegentheil erst aus dem Blut in den Verdauungskanal ausgeschieden worden. Auch der Umstand, dass eine Reinigung des Darmkanals durch abführende Mittel eine bestehende Acetonurie nicht vermindert (F. Müller-Lüthge[1]), bei Diabetikern manchmal sogar steigert (v. Noorden), spricht gegen die enterogene Entstehung dieser Substanz. Neuerdings hat jedoch wieder J. Müller[2]) auf den Darmkanal als Quelle der Acetonkörper hingewiesen und zwar mit Rücksicht auf seine Erfahrung, wonach Zucker per os gereicht, eine Acetonurie vermindere, während Zucker als Klysma oder subcutan verabfolgt, dies nicht thue. Ausserdem wurde für diese Hypothese geltend gemacht, dass subcutan eingeführte Fettsäuren die Acetonurie nicht vermehren. Beide Einwände sind jedoch nicht stichhaltig. Die subcutan und per rectum eingeführten Zuckermengen sind zu gering um ihre specifische Wirkung erkennen zu lassen. Trotz der von J. Müller bei seinen Versuchen geübten Vorsicht ist nicht auszuschliessen, dass weniger Kohlehydrat in die Blutbahn gelangte, als erfahrungsgemäss zur Verminderung einer Acetonurie nothwendig war. Dass die Resorption der Kohlehydrate vom Mastdarm unvollkommener, als vom Magen aus ist, und dass mithin der Gewinn für den Körper geringer, geht u. A. aus neueren Respirationsversuchen von Reach[3]) hervor.

---

1) Verhandl. d. Congr. f. innere Medicin 1898.
2) Ibid.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46.

Ebenso verhält es sich mit dem subcutan eingeführten Zucker und den Fettsäuren. Von letzteren ist es nicht einmal bekannt, ob sie überhaupt verbrannt, oder ob sie nicht unverändert wieder ausgeschieden werden. Jedenfalls erfolgt die Aufnahme beider Substanzen in den Kreislauf viel zu langsam und ist, auf die Zeiteinheit berechnet, viel zu gering, als dass man eine energische Wirkung auf die Acetonbildung erwarten dürfte. Ganz entschieden gegen eine enterogene Entstehung der Acetonkörper sprechen aber jene gewaltigen Mengen, in denen diese Substanzen im Coma auftreten. Sie weisen im Verein mit anderen, zum Theil schon besprochenen Gründen, mit Bestimmtheit auf intracelluläre Vorgänge hin. Ob dabei alle Organe des Körpers in Betracht kommen, lässt sich nicht entscheiden, vielleicht deutet aber die Beobachtung von Magnus-Levy[1]), der bei der Autolyse der Leber β-Oxybuttersäure nachweisen konnte, auf eine Störung speciell in diesem Organ hin.

4. Pathologische nicht-diabetische Acetonurien.

Man hat im Laufe der Jahre, wie bereits angedeutet, eine Reihe sogenannter pathologischer Acetonurien beschrieben, denen man eine selbstständige Stellung zubilligte, je nach der Auffassung die man im gegebenen Falle über die Herkunft des Acetons hatte. Einige dieser Acetonurien, deren rein symptomatologischen Charakter man erkannte, wurden allmählich wieder aus der Reihe selbstständiger Krankheitsbilder gestrichen. Für einige jedoch will man die Selbstständigkeit noch gewahrt wissen, so für die experimentellen Acetonurien im Phloridzin- und Pankreas-Diabetes, für die Acidosis im Diabetes des Menschen, für die febrile Säureintoxication und für die kryptogenetischen Formen solcher Intoxicationen, bei denen es zur Bildung von Acetonkörpern kommt. Als letzte Ursache für die Entstehung der Acetonkörper in diesen Fällen nimmt man Gifte an, die im Darmkanal erzeugt und direct oder indirect den Anstoss zur Bildung von Acetonkörpern geben sollen [Kraus[2])]. Der Nachweis

1) Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 2.

2) l. c. Literatur, s. auch Albu: Die Autointoxicationen des Intestinaltractus. Berlin 1895.

die Coma-Symptome und die Acetonkörperausscheidung. Man glaubte hier den Zusammenhang zwischen Glycosurie und Säurebildung darin suchen zu müssen, dass das Phloridzin die chemische Stoffbewegung im Körper direct störe, und dass aus dem N-freien Rest der reichlich zerfallenden Eiweisskörper durch abnorme Spaltung β-Oxybuttersäure gebildet würde. Dem gegenüber meine ich, dass die Entstehung der Säureintoxicationen im Phloridzindiabetes, wo bald nach der Operation Eisenchloridreaktion und längere Zeit nachher auch β-Oxybuttersäure, allerdings in mässigen Mengen gefunden wird (Minkowski), eine einfache und ungezwungene Erklärung in der mangelnden Verwerthung der Kohlehydrate findet.

Gehen wir über zur Betrachtung der klinischen Acetonurien, so ist in erster Linie die febrile Acetonurie zu nennen. Das Auftreten erheblicher Mengen von Aceton und zeitweise auch von Acetessigsäure konnte als ein Befund von grosser Regelmässigkeit durch v. Jacksch bei allen möglichen mit hohem Fieber einhergehenden Krankheiten, wie Scharlach, Typhus, Lungentuberculose etc. erhoben werden. Auch β-Oxybuttersäure ist mehrmals im Urin solcher Kranken und auch in der Reconvaleszenz gefunden worden. Meist bestand zwischen Höhe des Fiebers und Stärke der Acetonurie ein gewisses, wenn auch nicht regelmässiges Verhältniss, aber auch bei fieberlos verlaufendem Typhus hat man Aceton beobachtet.

v. Engel[1]), der neben Seiffert u. a. eine Reihe von Fiebernden auf das Vorkommen von Aceton untersucht hat, giebt an, dass anscheinend mehr der Sitz der Erkrankung und die Individualität des Kranken, als die Höhe des Fiebers für die Grösse der Acetonausscheidung maassgebend sind. In der Folge erhoben sich jedoch bald Bedenken, ob die febrile Acetonurie der specifische toxische Ausdruck des Fiebers sei, besonders im Hinblick auf die Verhältnisse bei der Hungeracetonurie, und es ist besonders von v. Noorden[2]) betont worden, dass nur die ungenügende Nahrungsaufnahme die Ursache der febrilen Acetonurie sei. Hirschfeld[3]) schränkte dann auf Grund seiner Unter-

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20.
2) Lehrb. der Path. des Stoffes. 1893.
3) l. c.

suchungen diese Lehre von Noorden's u. A. dahin ein, dass ausschliesslich der Mangel an genügenden Kohlehydraten in der Nahrung Fiebernder die Acetonurie verschulde. In der That kann man sich täglich überzeugen, dass febrile Acetonurien und Diaceturien in kürzester Zeit nach Genuss von Kohlehydraten verschwinden, gerade wie die Hungeracetonurie oder die durch Fleischfettnahrung entstandene. Um nur einige Beispiele für viele zu erwähnen.

Eine Pneumoniekranke, deren Temperatur in den ersten 4 Tagen der Beobachtung zwischen 38,8 und 39,7 schwankte, erhielt während dieser 4 Tage nur Fleischsuppen mit 2 bis 3 Eiern und 50 ccm Cognac. Die Acetonmenge im Urin betrug am ersten Tag 0,013 g, am zweiten 0,09 g, am dritten 0,18 g ($FeCl_3$ +), am vierten Tag 0,36 g ($FeCl_3$ +). Am fünften Tage erhielt die Kranke in drei Portionen je 40 g Traubenzucker per os. Darauf sank die Acetonurie von 0,36 g auf 0,14, am nächsten Tag beim Genuss gleicher Zuckermengen auf 0,04; die $FeCl_3$-Reaction verschwand bereits am fünften Tage. Dabei schwankte das Fieber an diesen beiden Tagen zwischen 38,2 und 38,9. Eine zweite, tuberculöse Kranke mit hohem hektischen Fieber (40,1—36,3) schied bei kohlehydratarmer Kost Acetonmengen bis zu 1,2 g im Tage aus, die $FeCl_3$-Reaction war positiv. Als die Kranke während drei Tagen täglich bis 130 g Traubenzucker erhielt, sank die Acetonurie auf Spuren; dabei betrug aber die Temperatur durchgehend zwischen 38,2—39,5. Die Acetonurie blieb aus, als die Kranke längere Zeit täglich 80 g Traubenzucker in vier Portionen bekam.

Aus dem letzteren Beispiel geht somit auch hervor, dass die Kohlehydratmenge, die zur Vermeidung der febrilen Acetonurie genügt, nicht grösser zu sein braucht als bei der durch einseitige Eiweiss-Fettnahrung hervorgerufenen. Allerdings begegnet man auch Fällen, bei denen die Wirkung der Kohlehydrate nicht so prompt eintritt wie beim Gesunden. Solche Beobachtungen zog man zum Beweis für die Anschauung heran, dass die Fieberacetonurie durch zwei Componenten hervorgerufen wird: Mangel an Kohlehydrat in der Nahrung und toxischer Fettzerfall. Die Ausnahmen erklären sich aber dadurch, dass überhaupt die Kohlehydratverwerthung im Fieber gestört ist, wie aus dem häufigen Befund einer alimentären Glycosurie im Fieber hervorgeht (v. Noorden-

Poll). Aber auch da, wo es nicht zur Zuckerausscheidung kommt, kann der Abbau der Kohlehydrate gelitten haben und die Oxydation derselben auf einer Zwischenstufe stehen geblieben sein. Nichts steht im Wege, auch für die febrile Acetonurie nur Kohlehydratmangel verantwortlich zu machen; es giebt unseres Erachtens keine dem Fieber eigenthümliche Acetonurie.

Aehnlich verhält sich die carcinomatöse Acetonurie, deren Vorkommen nach vielfachen Untersuchungen nicht selten ist. Carcinomkranke gehen häufig in einem Zustande zu Grunde, der grosse Aehnlichkeit mit Coma der Diabetischen hat. Gleichzeitig wird Aceton im Urin ausgeschieden, was den Anlass gab diesen Zustand auf eine Intoxication mit Aceton zurückzuführen. Es sollte deshalb das Auftreten von Aceton und Acetessigsäure beim Carcinom eine ganz besonders schlechte Prognose bedeuten. Aber abgesehen von den geringen Mengen dieser Substanzen, die in gar keinem Vergleich stehen zu denen, die man bei diabetischem Coma beobachten kann, giebt es auch Fälle von Coma bei Krebskranken, in denen die Acetonkörper durchaus fehlen. Da sie ferner in frühen Stadien der Krankheit, wo der Ernährungszustand und die Nahrungsaufnahme noch gut ist, nie gefunden werden, sondern immer erst in späteren Stadien der Erkrankung, so erscheint es mehr als zweifelhaft, ob die Acetonurie irgend eine engere Beziehung zum carcinomatösen Process an sich hat, und ob nicht vielmehr die ungenügende Ernährung, vor allem die mangelhafte Zufuhr und Ausnutzung der Kohlehydrate im Terminal-Stadium der Krankheit das Auftreten der Acetonkörper verschuldet. In dieser Ansicht werden wir bestärkt durch Beobachtung einer Reihe von Fällen, in denen thatsächlich durch entsprechende reichliche Zufuhr von Kohlehydraten eine bis dahin bestandene Acetonurie und Oxybuttersäure-Ausscheidung zum Schwinden gebracht wurde. Ein besonders eclatanter Fall sei hier kurz skizzirt. Ein 26jähriges Mädchen wird mit ständigem Erbrechen und stark reducirtem Kräftezustand eingeliefert. Die objective Untersuchung ergiebt Verdacht auf Carcinom des Pylorus, den später auch die Autopsie bestätigte. In den ersten Tagen werden durchschnittlich 3 g Aceton, reichlich Acetessigsäure und 10 g Oxybuttersäure (nach der Methode von Magnus-Levy bestimmt) ausgeschieden. Vorübergehend gelingt es, an zwei folgenden Tagen je 120—150 g Kohlehydrate

in Gestalt von Traubenzucker-Klysmen und Haferbrei per os der Patientin beizubringen. Darauf am dritten Tage ein rapider Abfall der Acetonzahl auf 0,6 g und Verschwinden der Eisenchloridreaction sowie der Oxybuttersäure im Urin. Solcher Fälle haben wir mehrere gesehen, und auch aus der Literatur liessen sich einige beibringen (Klemperer, v. Noorden u. A.)

Die letzterwähnte Beobachtung ist auch von principieller Wichtigkeit für eine andere Form der Acetonurie (gastro-intestinale Acetonurie). Lorenz[1]) fand sie bei einer grossen Zahl von Magen- und Darmerkrankungen, insbesondere bei acuten Fällen. Dies ist in der Folgezeit mehrfach bestätigt, und wurde auch für die Theorien über die Herkunft des Acetons verwerthet. Aber auch diese Beobachtungen verlieren nach unseren heutigen Kenntnissen beurtheilt, völlig den Werth in symptomatologischer und pathognostischer Beziehung. Es hat sich offenbar nicht um specifische, acetonbildende Krankheitsprocesse gehandelt, sondern um eine Hungeracetonurie bedingt durch Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfälle und verminderte Nahrungszufuhr. Selbst das rasche Auftreten der Acetonkörper nach Beginn der Erkrankung kann nicht für ein specifisches Zeichen des intestinalen Ursprungs gelten. Es ist auffallend, wie rasch Aceton bei ungenügender, einseitiger Ernährung und stark verminderter Kohlehydratzufuhr eintritt. Ich glaube auch, dass der Nachweis von Aceton im Erbrochenen und im Darminhalt wenig für die gastrointestinale Entstehung der Acetonurie in diesen Fällen zeugt, denn die Menge des Acetons die man fand, war kaum grösser als sie schon im normalen Magen und Darminhalt vorkommt. Immerhin wäre es leicht erklärlich, dass bei Ueberladung der Körpersäfte mit Aceton und β-Oxybuttersäure, wie etwa in unserem oben erwähnten Falle, auch das Magen- und Darmsecret mehr Acetonkörper enthält. Auch mag bei katarrhalischen Zuständen des Magens und Darms, die mit Gährung von Kohlehydraten verbunden sind, im Darm Aceton entstehen, ebenso wie ausserhalb des Körpers Spuren von Aceton als Nebenproducte bei Gährungen gebildet werden. Aber auch diese Acetonbildung ist nur gering und speciell in den Lorenz-schen Fällen ist kein Anhaltspunkt gegeben, dass grosse Mengen

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19.

gährender Kohlehydrate sich im Darm angehäuft hätten. Dagegen ist gerade vielfach festgestellt — und wir haben bei zahlreichen Fällen von Gastritis, Enteritis, Carcinomen des Magens und Darms, Vergiftungen etc. dies gesehen, dass stets da, wo sicher schwere und schwerste Störungen der Magen-Darmfunction vorliegen, die Ausscheidung der Acetonkörper sofort vermindert oder gar unterdrückt wird, wenn es gelingt, genügende Mengen von Kohlehydraten einzuverleiben und zur Resorption zu bringen.

Veranlasst durch die Lorenz'schen Beobachtungen hat man noch eine Anzahl anderer krankhafter Zustände, bei denen man Aceton im Urin fand, auf Vergiftung mit dieser Substanz zurückgeführt und ihren Ursprung in den Darmkanal verlegt. Hierhin gehören die mit Acetonurie einhergehenden Psychosen, die neuerdings Wagner als Acetonautointoxicationen bezeichnet hat, ferner die v. Jacksch[1]) als Epilepsia acetonica beschriebenen Krampfzustände, ferner gewisse im Kindesalter vorkommende mit Krämpfen und gleichzeitiger Acetonausscheidung einhergehende Krankheitsbilder, die Baginsky[2]) vor einiger Zeit beschrieben hat. Ein Theil dieser Beobachtungen liegt noch vor der Zeit, ehe man den mächtigen Einfluss der Nahrung auf die Acetonausscheidung kannte. Weder in den alten, noch — seltsamer Weise — in den neuen einschlägigen Beobachtungen hat man genügend auf diesen Punkt geachtet. Die mangelhafte Nahrungszufuhr bei Geisteskranken und bei kranken Kindern ist bekannt. Auch bei den von v. Jacksch beschriebenen schweren nervösen mit Somnolenz verbundenen Zuständen liegt als Ursache der Acetonurie der Mangel an Kohlehydraten klar auf der Hand.

Die gleiche Scepsis ist angebracht bei dem von Pawinski[3]) zuerst beschriebenen Fall von Asthma acetonicum. Gerade diese Beobachtung ist ausserordentlich lehrreich, insofern sie zeigt, wie vorsichtig man in der Deutung eines Symptomencomplexes sein soll, der an und für sich sehr complicirt gelegen ist. Hier handelte es sich um eine Combination von Nephritis mit Herzhypertrophie und anscheinend stenocardischen Anfällen, die von

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10.
2) Arch. f. Kinderheilkunde Bd. 9.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1888.

dem Autor auf Acetonwirkung zurückgeführt werden. Und zwar glaubte er dazu berechtigt zu sein, weil im asthmatischen Anfall die Albuminurie gering, dagegen die Acetonausscheidung sehr stark war und weil ausserhalb der Anfälle die Verhältnisse umgekehrt waren. Gerade hieraus scheint uns hervorzugehen, dass nur die Ernährungsbedingungen für die Acetonurie massgebend waren: die Erhöhung der Eiweissausscheidung und das Absinken der Acetonurie erklären sich leicht aus vermehrter Nahrungsaufnahme. Und so scheint mir die wahre Reihenfolge der von Pawinski beschriebenen Erscheinungen die zu sein: das Primäre war der stenocardische Anfall, dabei natürlich herabgesetzte Nahrungsaufnahme bezw. Mangel an Kohlehydraten, und erst secundär folgte daraus die Acetonausscheidung.

Auch die puerperale Eklampsie und die Eklampsie von Schwangeren hat man auf eine Autointoxication mit Aceton zurückzuführen gesucht, das man mit Lorenz im Darm entstehen liess. Neuerdings haben Stumpf[1]) und Stolz[2]) für die Acetonurie bei Graviden und Kreissenden neues casuistisches Material beigebracht und für das relativ häufige Auftreten von Aceton in solchen Fällen an einen vermehrten Fettzerfall des mütterlichen Organismus gedacht. Jedoch sind die Belege für eine so weitgehende Theorie nicht beweiskräftig genug, insbesondere deshalb nicht, weil die Art der Ernährung bei der Beurtheilung nicht genügend berücksichtigt ist und damit die Berechtigung fehlt, erhöhten Fettzerfall anzunehmen. Das gleiche gilt für die Acetonurie bei Schwangeren mit abgestorbenen Früchten. Hier glaubte man die Acetonurie auf toxogenen Fettzerfall durch Resorption schädlicher Producte aus dem Uterusinhalt zurückführen zu müssen [Waldvogel[3])]. Die Annahme ist unberechtigt, denn auch diese Form der Acetonurie untersteht dem Einfluss der Kohlehydrate. Dies illustriren zwei eigene Beobachtungen. In meinen hierher gehörigen Fällen handelte es sich um Frauen mit fieberhafter Lungentuberculose, die beide im achten Monat gravid waren. Seit 14 Tagen spürten beide keine Kindsbewegungen mehr, Herz-

---

1) Verhandlg. d. deutsch. Gesellsch. f. Gynäkologie I. 1886.
2) Arch. f. Gynäkol. Bd. 65.
3) Deutsch. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 66.

töne des Kindes waren nicht mehr zu hören. Der Ernährungszustand der beiden Kranken war erheblich reducirt, die Nahrungsaufnahme in den letzten Wochen äusserst mangelhaft, bestand hauptsächlich aus Fleischbrühe, Eiern und Thee. Die Legal'sche Probe stark positiv, ebenso Eisenchloridreaction. Im Laufe der nächsten Tage gelingt es, die Ernährung durch Zufuhr von Milch und Brot zu heben. Darauf verschwindet sofort die Eisenchloridreaction, die Legal'sche Probe bleibt schwach positiv und ist nach einigen Tagen nur noch spurweise vorhanden. Bis zur spontanen Geburt der macerirten Früchte am 5. resp. 7. Tage nach der Aufnahme ist, unter Fortführung sorgfältiger Ernährung, die Eisenchloridreaction nicht wieder positiv geworden.

Als toxische Acetonurie fasst man auch die auf, welche nach Vergiftungen mit Antipyrin, Schwefelsäure, Atropin, Extractum filicis, Morphium, Blei etc. beobachtet sind, ferner die nach Chloroformnarkosen [Becker[1]], nach Morphium und Heroïn-Injectionen in gewöhnlicher Dosis (Waldvogel) und nach Thyreoidea-Fütterung [Waldvogel[2]]. Für einen grossen Theil dieser Fälle machte man früher toxischen Eiweisszerfall, neuerdings toxischen Fettzerfall, und Mangel an Sauerstoff verantwortlich, der in Folge von Zerstörung rother Blutkörperchen auftreten sollte. Nach Ebstein besteht eine „Insufficienz der inneren Zellathmung", die unter der Wirkung des Giftes gelitten habe. Es ist a priori nicht von der Hand zu weisen, dass bei Vergiftungen mit einzelnen dieser Körper Oxydationsstörungen eintreten könnten, die einen mangelhaften Abbau der Quellen der Acetonkörper bewirken könnten. Ich erinnere in dieser Beziehung an die Versuche Araki's über Kohlenoxydvergiftung. Gerade bei dieser leidet in erster Linie auch die Kohlehydratverwerthung; das bezeugt die Glycosurie nach Kohlenoxydvergiftung. Bei Vergiftungen mit einem Theil der oben genannten Substanzen sehen wir das Gleiche (Glycosurie nach Narkosen, nach Thyreoideagenuss etc.). Aber auch da, wo wir die schlechte Kohlehydratverwerthung nicht aus dem Auftreten eines Zuckerverlustes ersehen können, ist genau wie beim Fieber noch nicht die Nothwendigkeit gegeben, an toxogenen Fettzerfall

1) Centralbl. f. Chirurg. 1895 u. Virchows Arch. Bd. 140.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38.

zu denken; es bleibt die Möglichkeit bestehen, dass der Abbau der Kohlehydrate auf einer Zwischenstufe Halt macht (z. B. Milchsäure oder Glycuronsäure). Auch daraus resultirt für den Organismus ein Deficit, das sich in der Oxydation des Acetons bemerkbar machen wird. Wenn man somit schon aus diesen Ueberlegungen eine primäre Störung des Fettzerfalls ablehnen muss, so wird man dies um so mehr thun, wenn man überlegt, dass es sich gerade in den ausgesprochensten der hierhin gehörenden Fällen von Acetonurie um langdauernde Somnolenzzustände mit höchst mangelhafter Nahrungsaufnahme gehandelt hatte, die zum Theil schon tagelang bestanden, ehe sie zur Beobachtung der Autoren kamen. Auffallend ist es, dass viele Autoren in diesen Fällen auf die Ernährungsverhältnisse kaum Bezug nahmen. Was speciell die Acetonurie nach Narkosen betrifft, so muss ich aus eigener Erfahrung bekunden, dass sie ebenso exact durch Kohlehydratzufuhr verschwindet, oder wenigstens bedeutend vermindert wird, wie die Hungeracetonurien[1]).

Aus allem, was wir bisher über die pathologischen Acetonurien gehört haben, geht somit hervor, dass sie sich ebenso verhalten, wie die durch Hunger oder durch einseitige Fleischfettdiät experimentell erzeugten. Wenn bei dieser Form der experimentellen Acetonurie der Schluss erlaubt ist, dass gerade der Wegfall der Kohlehydrate die Acetonurie veranlasst, so scheint zunächst auch der Schluss gerechtfertigt, dass die pathologischen Acetonurien dem gleichen Umstande ihre Entstehung verdanken. Dagegen könnte man aber einwenden, dass das Gemeinsame der Erscheinungen nur die Reaction auf Kohlehydrate, dass die Ursache der Acetonurie im einzelnen Falle jedoch verschieden sei. Man könnte somit ätiologisch ganz verschiedene Acetonurien annehmen, z. B. durch Fiebergifte, durch Darmgifte etc. entstandene. Ich habe bereits

---

1) Eine Ausnahme scheint die Acetonurie nach Phosphorvergiftung zu machen bei welcher der Einfluss der Kohlehydrate auch studirt ist (Walko, Schwarz). Doch möchte ich darauf hinweisen, dass die Ursache der erhöhten Acetonausscheidung auch nach Kohlehydratzufuhr möglicherweise nur in der Insufficienz der Leber für die Kohlehydratverwerthung gelegen ist, und nicht in specifisch-toxischer Wirkung des Phosphors auf den Fettumsatz.

im Einzelnen darauf hingewiesen, dass solche Annahmen unnöthig sind und dass man damit den Thatsachen Gewalt anthun würde, vor allem im Hinblick auf die diabetische Acetonurie.

5. Die diabetische Acidosis.

Eine ausserordentlich reichhaltige Literatur ist aus dem Studium der Acetonausscheidung beim Diabetes mellitus erwachsen. Die Anfangs sehr verworrenen Verhältnisse wurden erst aufgeklärt, als man sich dem gleichzeitigen Studium der β-Oxybuttersäure zuwandte und als man lernte β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton als verschieden hoch oxydirte Abkömmlinge einer Muttersubstanz zu betrachten. Wo sie auftreten, liegt nach dieser Auffassung (cf. oben) eine Oxydationsstörung vor, stärker da, wo alle diese Acetonkörper zugegen, schwächer in jenen Fällen, wo nur das Aceton der Oxydation entgeht. Nur wenn man die drei Acetonkörper einerseits als ein Ganzes betrachtet, und andererseits sich dieser Abstufung erinnert, hat die Ausscheidung der Acetonkörper im Diabetes die grosse praktische und theoretische Bedeutung, die man früher der diabetischen Acetonurie allein beigemessen hat.

Die Menge der im Diabetes ausgeschiedenen Acetonkörper ist eine sehr wechselnde. Bald handelt es sich um kaum mehr als die physiologischen Mengen oder um die, welche ein Gesunder bei Fleischfettdiät auch ausscheiden würde, bald werden mehrere Gramm am Tage ausgeschieden. Dann tritt aber auch Eisenchloridreaction im Urin auf. Bestimmte Zahlenangaben, die über die Mengen Aceton aussagen, welche gleichzeitig mit Acetessigsäureausscheidung verknüpft sind, lassen sich nicht aufstellen, auch darüber nicht, bei welchem Acetongehalt des Urins β-Oxybuttersäure auftritt. Es ist also nur eine durchschnittliche, keineswegs für jeden Fall zutreffende Erfahrung, dass in der Regel auch Acetessigsäure mit Eisenchlorid nachweisbar ist, wenn mehr als 0,5 g Aceton im Tagesharn sind, und dass man Oxybuttersäure selten vermissen wird, wenn mehr als 1,5—2,0 g Aceton am Tage ausgeschieden werden. Andererseits bedeutet Abwesenheit von Aceton nicht immer auch Abwesenheit von Oxybuttersäure. Es giebt Zustände, wo die Oxydationskraft des Organismus so geschädigt ist, dass er die gebildete β-Oxybuttersäure nicht einmal zu Aceton oxydiren

kann. In der That sind auch Fälle von Coma diabeticum bekannt, wo kein Aceton ausgeschieden wurde, sondern alle Acetonkörper nur in Form von β-Oxybuttersäure vorhanden waren.

Die Menge der im Urin ausgeschiedenen β-Oxybuttersäure wechselt gleichfalls von Fall zu Fall. Bald beträgt die tägliche Ausfuhr nur einzelne Gramm, bald werden wochenlang 30, 40 g und mehr im Tage ausgeschieden. Die höchsten Zahlen sind im Coma oder nach dem Coma gefunden. Magnus-Levy verzeichnet in einzelnen Fällen tägliche Ausscheidungen von 150 bis 180 g β-Oxybuttersäure im Urin von comatösen Diabetikern.

Es wird jetzt kaum noch ernstlich bestritten, dass das typische Coma der Diabetiker auf Antointoxication mit β-Oxybuttersäure beruht, wobei mehr ihr Säurecharakter, als ihre specifisch toxischen Eigenschaften in Betracht kommen (cf. oben). Man fand im Harn und im Blut Mengen von Oxybuttersäure, die nach den Erscheinungen des Thierexperiments als tödtlich zu betrachten waren. Ausserdem lässt sich zum Beweise noch eine Reihe Symptome beibringen, die das Coma diabeticum mit der experimentellen Säurevergiftung gemein hat. In erster Linie die eigenthümliche Dyspnoe, die erhöhte Pulsfrequnz, die Temperaturerniedrigung, die Abnahme der Blutalkalescenz und die vermehrte NH_3-Ausscheidung, die bis 10 g pro die betragen kann.

Es erhebt sich nun die Frage, weshalb im Diabetes die grossen Mengen von Acetonkörpern entstehen, die jene bei anderen Acetonurieformen weit übertreffen. Zunächst ist zu betonen, dass greifbare Anhaltspunkte für eine enterogene Giftwirkung, wie sie von manchen Autoren (Schmitz, Kraus) angenommen wird, nicht vorhanden sind. Ueberblickt man die Verhältnisse, welche die β-Oxybuttersäure- und Acetonausscheidung im Diabetes darbieten, so ergeben sich folgende wichtige Thatsachen [von Noorden[1])]:

1. Zahlreiche Diabeter scheiden bei einer Kost, die mindestens 60—80 g Kohlehydrate enthält und die sie ohne Zuckerausscheidung vertragen, kaum mehr Aceton aus, als ein Gesunder. Beim Uebergang zur strengen Diät steigt die Acetonausscheidung, es tritt auch Acetessigsäure im Urin auf. Unter Fortsetzung der strengen

1) Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. III. Aufl. 1901.

Diät sinken die Acetonwerthe wieder und auch die Eisenchloridreaction verschwindet.

2. Eine andere Gruppe von Kranken sind solche, die an einer mittelschweren Form des Diabetes oder der Anfangsform des schweren leiden. Diese scheiden bei einer ihre Toleranz wenig überschreitenden Menge von Kohlehydrat bis 1 g Aceton im Tage aus, keine Acetessigsäure oder nur Spuren derselben und von Oxybuttersäure. Beim Uebergang zur strengen Diät steigt auch hier die Acetonmenge im Urin an, es kommt zur vermehrten Ausscheidung von Acetessigsäure und Oxybuttersäure, die entweder bei Fortdauer der strengen Diät bestehen bleibt und noch stärker wird, oder genau wie in den ersten Fällen im Laufe einiger Tage wieder abnimmt.

3. In die dritte Gruppe gehören zumeist Kranke, die die Merkmale der sog. schweren Glykosurie darbieten, doch findet man die Eigenthümlichkeiten dieser Gruppe manchmal auch bei Kranken, deren Glykosurie nach unserer gewöhnlichen Terminologie als leichte zu bezeichnen ist, d. h. sie schwindet willig auf Entziehung der Kohlehydrate. Es werden fortwährend grosse Mengen von Aceton und Oxybuttersäure gebildet, deren Anhäufung schliesslich zum Coma diabeticum führen kann. Doch kommen in allen diesen Fällen Schwankungen vor, so dass ohne erkennbare Ursache die Menge der Acetonkörper plötzlich abnimmt, um nach einiger Zeit wieder in gleicher Stärke aufzutreten.

Alle diese so verschiedenartigen Bilder und Formen der Acidosis sind nun in hohem Grade beeinflussbar durch die Art der Ernährung. Auch für die diabetische Acetonurie gilt die Bedeutung der Kohlehydrate in dem Sinne, wie sie Hirschfeld aufgestellt hat, nur dass sich aus der verwickelten Lage der Verhältnisse beim Diabetes ihre Wirkung nicht so leicht überblicken lässt, wie beim Gesunden, beim Fiebernden oder bei irgend einer anderen Erkrankung.

Durchaus übereinstimmend mit den Frfahrungen bei anderen Acetonurien (cf. oben) sind z. B. folgende wichtige Punkte:

Bei wachsender Toleranz für Kohlehydrate nimmt auch die Ausscheidung der Acetonkörper ab, so dass bei gleicher Kost nicht nur weniger Zucker, sondern auch weniger Aceton etc. ausgeschieden wird. Mit anderen Worten es wird jetzt mehr Kohle-

hydrat im Körper verbrannt und dementsprechend die Oxydation der Acetonkörper begünstigt. (cf. S. 12.)

Bei sinkender Toleranz ist genau das umgekehrte der Fall.

Bei starker und steigender Kohlehydratzufuhr kann man — wenigstens für einige Zeit — die Acetonurie und die anderen Erscheinungen der Acidosis herabmindern, da bei fast allen Diabetikern von dem in steigender Menge dargereichten Kohlehydrat ein gewisser Theil verbrannt wird. Die Oxydation dieses Theils der Nahrung vermindert dann die Acidämie. Es giebt Fälle, wo man hiervon sehr vortheilhaft und auf lange Zeit hinaus Gebrauch machen kann, in anderen würde man durch solches Vorgehen die diabetische Grundkrankheit ungebührlich steigern.

In den immerhin seltenen Fällen, wo bei Steigerung der Kohlehydrate der ganze Ueberschuss unbenützt wieder durch den Harn ausgeschieden wird, bleibt auch die Acetonurie unbeeinflusst.

Auch die Thatsache, dass bei keiner anderen Krankheit annähernd so hohe Werthe für Acetonkörper in Blut und Harn etc. gefunden werden, stimmt mit den bisherigen allgemeinen Erfahrungen über Acetonurie überein. Denn beim Diabetes mellitus ist gerade diejenige Zellenthätigkeit geschädigt, welche der weiteren Verarbeitung und Oxydation der Acetonkörper Vorschub leistet (cf. S. 19). Die Verbrennung der Kohlehydrate fällt mehr oder weniger aus, theils durch das Versagen der entsprechenden Zellfunction, theils weil wir im Interesse der augenblicklichen Gesundheit oder mit Rücksicht auf die fernere Entwickelung der Krankheit möglichst wenig Kohlehydrate verzehren lassen. In den Fällen, wo wirklich sehr grosse Mengen von Acetonkörpern gebildet und angehäuft werden, wird übrigens nicht nur das Kohlehydrat der Nahrung nicht zersetzt, sondern auch ein grosser Theil der Kohlehydrate, die aus andern Substanzen sich herleiten (Albuminate, Fette) bleibt unzersetzt. Das ist bei keiner einzigen andern Krankheit der Fall und dementsprechend kann es auch nirgends zu so hohen Acetonwerthen kommen, wie gerade in solchen Fällen von Diabetes.

Obwohl in den hier erwähnten und in andern Punkten die diabetische Acetonurie den gleichen Gesetzen wie die Hungeracetonurie folgt, kommen beim Diabetes doch Ausnahmen und Besonderheiten vor, die wir nicht ohne weiteres erklären können,

und zu deren Deutung wir einstweilen auf Hypothesen angewiesen sind.

Als Ausnahme haben wir es zu bezeichnen, wenn z. B. die Acetonurie nur wenig absinkt, obwohl sich die Verwerthung von Kohlehydrat im Stoffwechsel ganz erheblich steigert. Wir lernten früher, dass ein Gesunder keine Acetonurie mehr hat, wenn er ca. 80—100 g Kohlehydrat am Tag zur Resorption und Verarbeitung bringt. Auch bei hochfiebernden Kranken mit Pneumonie und bei Kranken mit Ulcus ventriculi, denen wir gar keine andere Nahrung als 100—120 g Traubenzucker gaben, konnten wir dies vielfach bestätigen (cf. oben). Unter den Zuckerkranken haben wir aber einzelne Individuen angetroffen, die selbst bei täglicher Verarbeitung (nicht Aufnahme, sondern Assimilation) von 120—150 g Kohlehydrate noch reichlich Acetonkörper ausschieden. Als schwer erklärliche Besonderheit müssen wir es bezeichnen, dass derselbe Diabetiker bei vollkommen gleicher Nahrung und vollkommen gleichem Verhalten der Zuckerausscheidung (also auch bei gleichem Kohlehydratumsatz) zu verschiedenen Zeiten ganz verschiedene Mengen von Acetonkörpern liefert. Ein Beispiel für viele, über die wir verfügen:

Der Patient O. K., 58 Jahre alt, war an Diabetes erkrankt, der 2 Monate vor seiner Aufnahme in's Krankenhaus (14. Nov. 1902) entdeckt wurde. Bei der Aufnahme schied er unter strenger Diät und 100 g Weissbrot ca. 25 g Zucker aus, ferner 0,132 g Aceton. Einige Tage strenger Diät machten den Patienten zuckerfrei, doch stieg dabei wie gewöhnlich zunächst die Acetonurie bis auf 1,232 g am Tag, und die früher negative Eisenchloridreaction wurde positiv. Oxybuttersäure trat nicht auf. Dann fiel die Acetonurie wieder langsam ab. Der Patient erhielt in der letzten Woche seines Aufenthalts im Krankenhaus neben der strengen Fleisch-Gemüse-Fett-Diät täglich ganz gleichmässig: 45 g Schrotbrot, 25 g Hafermehl und 100 g Aepfel. Dabei war er zuckerfrei und schied vom 2. December bis 8. December durchschnittlich 0,405 g Aceton aus. Eisenchloridreaction negativ. Der sehr gewissenhafte Patient blieb auch zu Hause drei Monate lang bei genau der gleichen Diät, und erhielt die gleiche Diät auch wieder, als er am 12. März 1903 zu erneuter Beobachtung ins Krankenhaus kam. Auch jetzt war kein Zucker im Urin, die Acetonmenge des Harns betrug aber nicht mehr 0,4 g, sondern war bis auf 0,060 g gesunken (Mittel aus drei Beobachtungstagen).

Wie gesagt, verfügen wir über zahlreiche derartige Beobachtungen, wo bei durchaus gleicher Ernährung und durchaus gleichen

Zuckerverhältnissen zu verschiedenen Zeiten des Verlaufs ganz ungleiche Mengen von Acetonkörpern ausgeschieden werden.

Umsoweniger kann es wundern, dass von 20 Diabetikern, die ganz gleich ernährt werden, ganz gleiche, oder doch nahezu gleiche Zuckermengen ausscheiden, also nach unserer Vorstellung auch gleich grossen Abbau von Kohlehydraten vollziehen, kaum 2 oder 3 die gleiche Menge von Acetonkörpern produciren. Am klarsten ist das in solchen Fällen, wo bei strenger Diät und mittlerer Zufuhr von Albuminaten die Zuckerausscheidung auf Null absinkt. Wir verweisen auf die Beobachtungen, die von Noorden[1]) vor längerer Zeit hierüber veröffentlichte. Wir haben zahlreiche Beobachtungen dieser Art, z. Th. mit wochenlanger Bestimmung aller Acetonkörper. Zwei Beobachtungen mögen hier kurz das Gesagte illustriren.

Bei dem 50jährigen Adolf S. tritt nach 4 Tagen strenger Diät Zuckerfreiheit ein, bei dem 25jährigen Fräulein Anna R. erst nach 10 Tagen strenger Diät, unter Einschaltung von 2 Gemüsetagen. Nachdem die ersten 8 Tage völliger Zuckerfreiheit vorüber sind, werden bei beiden Patienten unter Fortführung der gleichen strengen Diät alle hier interessirenden Harnzahlen bestimmt. Die Zahlen bedeuten die Mittelwerthe von 10 Tagen.

	Adolf S.	Anna R.
Harnmenge	1530 g	1980 g
Stickstoff	16,8 „	13,5 „
Zucker	0 „	0 „
Aceton	0,08 „	1,1 „
β-Oxybuttersäure . . .	0 „	15,0 „
Eisenchloridreaction . .	0 „	positiv
Ammoniak	0,9 „	1,9 „

Wir lernten also an der Hand der soeben citirten Beispiele zwei von der Nahrungszufuhr unabhängige und doch äusserst wichtige Factoren kennen, die für die Höhe der Acetonkörper-Ausscheidung im Diabetes maassgebend sind: Die Gewöhnung und die Individualität. Es muss aber sofort hervorgehoben werden, dass beide Factoren auch bei der nicht-diabetischen Acetonurie eine

1) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit u. ihre Behandlung. 3. Aufl. 1901, S. 106.

gewisse Rolle spielen. Es giebt unter den Menschen ganze Volksstämme, die ausschliesslich auf Eiweiss-Fett-Diät angewiesen sind, oder doch nur höchst selten und nur zu gewissen Zeiten im Jahre etwas Kohlehydrat in Form von Milch geniessen. (Lappen, Eskimos.) Es ist nichts darüber bekannt, dass dieselben mehr Acetonkörper ausscheiden, als der an gemischte Kost gewöhnte Bewohner wärmerer Gegenden. Von Noorden hat schon vor 10 Jahren in seinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels darauf hingewiesen, dass Fettleibige bei der Unterernährung, die wir ihnen zum Zweck der Entfettung auferlegen, gewöhnlich keine Acetonurie bekommen. Diese Beobachtungen wurden von ihm inzwischen fortgesetzt, und es ergab sich, dass bei Fettleibigen, die höchstens 50—60 g Kohlehydrat am Tage verzehrten und im übrigen nur von Eiweisskörpern und von Fett lebten, (theils Fett der Nahrung, theils Fett des Körpers) — abgesehen von den ersten Tagen — niemals mehr als einige cg Aceton ausgeschieden werden. Nur bei einem Fettleibigen erhoben sich die Werthe bis zu 2 und 3 dcg, — und dieser Patient wurde etwa 1 Jahr später zuckerkrank. Die Ursache für die gewöhnlich so geringe Acetonurie der Fettleibigen bei Entfettungscuren suchen wir darin, dass diese Personen sich schon seit langer Zeit gewöhnt hatten, nur sehr wenig Kohlehydrate zu geniessen. Um den Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht zu gewinnen, machte von Noorden kürzlich folgenden Versuch: ein Fettleibiger erhielt in der 1. Woche der Enfettungscur neben 500 g Fleisch, grünem Gemüse und Salat, Fleischbrühe, Thee und Caffee, noch 200 g Brot täglich. (Ca. 130 g Kohlehydrat.) Im Harn waren kaum Spuren von Aceton nachweisbar. Nachdem der Körper auf diese Weise wieder etwas an Kohlehydrat gewöhnt war, wurde dasselbe plötzlich entzogen und durch 80 g Butter (ca. 63 g Fett) ersetzt. Er schied jetzt sofort Aceton aus, das bis zum 3. Tage die Höhe von 0,2 g erreichte; dann sank das Aceton wieder, und nach einer Woche waren kaum wieder mehr als Spuren nachzuweisen. Im Princip verhält sich also der Fettleibige genau wie der Gesunde: nur die Gewöhnung bedingt Unterschiede.

Auch die andere, beim Vergleich verschiedener Diabetiker so auffallende und so leicht zu prüfende Erscheinung, die Abhängigkeit der Acetonurie von der Individualität (cf. die kleine Tabelle S. 36.)

findet Analogien bei Nichtdiabetikern. Ich untersuchte die Verhältnisse der Acetonkörper bei 2 Personen, von denen die eine an Polyneuritis auf syphilitischer Grundlage, die andere an hysterischen Magenbeschwerden litt. Beide genossen die gleiche Kost, bestehend in 200 g Fleisch und 300 g Butter. Die erstere schied am 2. Tag dieser Kost, bei starker Eisenchloridreaction des Harns, 3 g β-Oxybuttersäure und $2^1/_2$ g Aceton aus, die andere keine Oxybuttersäure, nur 0,9 g Aceton, und der Harn gab hier keine Eisenchloridreaction. Aehnliche Beispiele, nur weniger ausgesprochen, stehen mir noch mehrere zur Verfügung. Ich darf auch hier daran erinnern, dass die verschiedenen Säugethiere sich ungleich verhalten: so leicht es beim Menschen ist, durch kurz dauernden Hunger zu bedeutender Acetonurie zu gelangen, so schwer ist das beim Hund zu erreichen. Doch folgt auch beim Hund die Acetonurie, wenn es einmal dazu gekommen, genau den gleichen Gesetzen, die wir oben besprochen haben, d. h. sie erweist sich in hohem Grade abhängig von der Kohlehydratzufuhr.

Wenn auch aus der Kenntniss dieser noch ungeklärten Besonderheiten (Einfluss der Gewöhnung und der Individualität) sich manche Abweichungen von dem Gesetz: die Ausscheidung der Acetonkörper ist die Folge von ungenügendem Umsatz von Kohlehydraten, ohne weiteres erklären, so wird man doch immer wieder darauf hingewiesen, dass beim Zuckerkranken noch andere Factoren hineinspielen, die bei keinerlei anderen normalen oder pathologischen Verhältnissen in Betracht kommen. Maassgebend sind hier die quantitativen Verhältnisse. Der Diabetiker scheidet oft ungemein viel mehr Acetonkörper aus, als der Gesunde bei gleicher oder sogar viel geringerer Höhe des Kohlehydratumsatzes, oder er scheidet sogar noch bedeutende Mengen aus unter Verhältnissen, wo man beim Gesunden höchstens Spuren finden würde:

Ein Mensch, der völlig hungert, hat vom 5. oder 6. Tage des Hungers an sicher keinen in Betracht kommenden Kohlehydratvorrat mehr (nach Erfahrungen im Thierexperiment, ferner nach Massgabe des Resp. Quot.). Sein täglicher Kohlehydratabbau kann kaum grösser sein, als dem N-Umsatz entspricht. Dieser sinkt auf 8—9 g täglich; ihm entspricht eine Zuckermenge von höchstens 40 g, die aus zerfallendem Körpereiweiss entstehen könnte. Dieser hungernde Mensch scheidet nun nicht mehr als

höchstens 20 g Acetonkörper täglich aus (auf Aceton berechnet). -- Demgegenüber giebt es zahlreiche Diabetiker, — wir selbst verfügen über sehr viele Beispiele -- bei denen die Verhältnisse folgendermaassen liegen: sie sind bei strenger Diät und hoher Eiweisszufuhr zuckerfrei. Ihr täglicher N-Umsatz beträgt 25—30 g. Der hierauf entfallende, im Körper entstehende und verbrennende Eiweisszucker beträgt also das dreifache von dem Werthe, den wir beim Hungernden annehmen mussten. Dazu kommen noch mindestens 10—15 g Kohlehydrat, die auch bei strenger Diät aus den Speisen nicht ausgeschaltet werden können. Trotzdem finden wir hier oft Zahlen von 40—50 g Acetonkörper in den Ausscheidungen (auf Aceton berechnet), während wir weniger als im Hunger hätten erwarten müssen, wenn nur die Menge des verbrennenden Kohlehydrats und nicht besondere Verhältnisse des diabetisch erkrankten Organismus die Lage beherrscht hätten.

Wir haben oben erwähnt, dass ein Gesunder, wenn er neben gemischter ausreichender Kost (Eiweiss und Fett) mindestens 80 g Kohlehydrat verzehrt, keine Acetonurie bekommt. Unter den Diabetikern begegneten wir aber Fällen, wo mit Sicherheit 110, ja sogar bis 150 g Kohlehydrat im Körper zersetzt wurden, ohne dass die Acetonurie verschwand, oder — freilich nur selten — überhaupt wesentlich beeinflusst wurde.

Dies alles weist darauf hin, dass die Acetonurie der Diabetiker eine gewisse Sonderstellung einnimmt oder vielmehr einnehmen kann, denn nicht bei allen Diabetikern finden wir Abweichungen von den auch bei Gesunden geltenden Gesetzen. Wo wir sie aber finden, da ist offenbar nicht nur der quantitative Abbau, sondern auch die qualitative Verwendung der Kohlehydrate oder der Fette für diese Erscheinung maassgebend. Klarer würden wir sehen, wenn wir wüssten, an welche Phase des Kohlehydratabbaus der begünstigende Einfluss auf die Weiteroxydation der Acetonkörper gekettet ist. Darüber ist gar nichts bekannt. Andererseits wissen wir, dass beim Diabetiker die Verwendung der Kohlehydrate nach verschiedener Richtung gestört sein kann: 1. Störung der Oxydation der Kohlehydrate; 2. Störung der Fähigkeit aus Kohlehydraten Fett zu bilden; 3. Störung der Fähigkeit, aus Kohlehydraten Glykogen zu bilden und dieses fest zu halten.

Nichts berechtigt zu der Annahme, dass in jedem Falle von

Diabetes diese 3 Anomalien des Stoffwechsels in gleichem Grade entwickelt sind; im Gegentheil spricht sogar manches dafür, dass diese 3 Functionsanomalien der Gewebe, von denen eine jede zur Glykosurie führen kann, bis zu einem gewissen Grade unabhängig von einander sind (cf. die Hypothese v. Noorden's über die „diabetogene Fettsucht"). An welche dieser Functionen sind nun die Beziehungen zur Oxydation der Acetonkörper gebunden? Das wissen wir nicht. Wir können uns aber wohl vorstellen, dass es für die Höhe der Acetonurie von ausschlaggebender Bedeutung ist, ob die eine oder die andere, oder ob alle 3 Functionen gestört sind. Damit würde sofort verständlich, dass verschiedene Diabetiker trotz gleicher Ernährung und trotz gleicher Glykosurie ganz verschiedene Mengen von Acetonkörpern produciren, und dass viele Diabetiker auch wenn sie keinen Zucker ausscheiden, sehr viel mehr Acetonkörper bilden, als der Gesunde unter gleichen Ernährungsverhältnissen.

Noch einer andern Möglichkeit ist hier zu gedenken. Die im Vergleich zum Gesunden und im Vergleich zu allen andern pathologischen Zuständen starke Neigung des Diabetikers zur Production von Acetonkörpern könnte auch bedingt sein durch abnorme Processe beim Fettstoffwechsel. Wir denken dabei weniger an die beim Diabetiker gewöhnlich sehr beträchtliche Höhe des Fettumsatzes, denn aus dieser erklären sich nach Maassgabe der sonstigen Erfahrungen wohl mässige, aber nicht die ganz enormen Mengen der Acetonkörper, die die Diabetiker in schweren Fällen häufig ausscheiden. Wir denken vielmehr, gemäss einer besonders durch v. Noorden vertheidigten Hypothese, mehr an qualitative Veränderungen des Fettabbaus. Obwohl die chemische Formel noch fehlt, spricht ja manche klinische Beobachtung dafür, dass in schweren Fällen von Diabetes Kohlehydrate aus Fettsäuren gebildet werden. Sobald man diese, von Andern freilich noch bestrittene Möglichkeit zulässt, stehen keine ernstlichen Bedenken der Annahme mehr entgegen, dass die pathologische Form des Fettabbaues auch zu abnorm reichlicher Bildung von Acetonkörpern Anlass giebt.

Wir werden bei diesen Fragen in Gebiete des intermediären Stoffwechsels geführt, die uns einstweilen kaum für Hypothesen zugänglich sind.

Im Allgemeinen müssen wir für die diabetische Acetonurie (Acetonkörperausscheidung) die Sätze aufstellen:

Die diabetische Acetonurie folgt im Grossen und Ganzen genau den Gesetzen, die für die Acetonurie des Nicht-Diabetikers maassgebend sind, d. h. sie ist auf ungenügende Verwerthung von Kohlehydraten zurückzuführen. Während aber die Beziehungen zwischen Kohlehydratabbau und Acetonurie beim Nicht-Diabetiker (von gewissen Besonderheiten abgesehen) quantitativ zu berechnen sind, kommen bei Diabetikern häufig Abweichungen vor, die sich nicht aus der Menge des im Körper zersetzten Kohlehydrats erklären lassen, sondern qualitative Aenderungen des Kohlehydrat- oder Fett-Stoffwechsels voraussetzen.

6. Therapeutische Gesichtspunkte.

Es mag kühn erscheinen, von einer besonderen Therapie der Acetonkörper-Vergiftung zu reden, da die Vergiftung gemäss unserer Ausführungen kein selbständiges Krankheitsbild darstellt, sondern stets nur als Symptomencomplex zu betrachten ist, der sich andern krankhaften Zuständen hinzugesellt, und in Abhängigkeit von den durch jene hervorgerufenen Ernährungszuständen steht. Immerhin beanspruchen die Vergiftungserscheinungen der Acidosis eine gewisse Selbständigkeit und sie stellen Ansprüche an die Therapie, die nicht immer mit den Indicationen des Grundleidens zusammenfallen. Selbst die leichteren Formen der Acidosis, wie sie bei Nicht-Diabetikern vorkommen, sind der sorgfältigen Beachtung werth, da die Vergiftung eine neue Schädigung für das ohnehin schwer darniederliegende Allgemeinbefinden in sich schliesst. Weit mehr Aufmerksamkeit fordert freilich die Acidosis der Diabetiker, da in ihr stets die Keime für ein späteres Coma zu erblicken sind. Oft liegen hier die Dinge so, dass man die Bekämpfung der Acidosis mehr ins Auge fassen muss, als die der Glykosurie und dass man sogar eine vorübergehende und selbst dauernde Steigerung der Glykosurie in den Kauf nehmen muss, wenn dies der einzige Weg ist, um die Gefahren der Acidosis abzuwenden.

Im Allgemeinen stehen für die Bekämpfung der Acidosis zwei Wege offen: 1. Maassregeln, um die Bildung der Acetonkörper zu beschränken, bezw. ihre Oxydation zu begünstigen. 2. Maassregeln,

um die in den Geweben kreisenden Acetonkörper zu entgiften und ihre Ausscheidung zu erleichtern.

Bei allen Nicht-Diabetikern kommt man ausnahmslos mit der ersteren Maassregel aus. In allen Krankheitsfällen genügt die tägliche Zufuhr von etwa 150 g Kohlehydrat, um die Acetonämie zu verhindern und dem Auftreten der Gerhardt'schen Eisenchloridreaction des Harns vorzubeugen. Wo diese bereits vorhanden, genügt die gleiche Menge Kohlehydrat in einem, höchstens in zwei Tagen, die höchsten bei Nicht-Diabetikern vorkommenden Grade der Acidosis zu heilen. Wir haben uns von der Richtigkeit dieser Sätze oft überzeugt; einige Beispiele sind früher erwähnt worden. Scheint Eile nöthig, und kann man, z. B. bei heftigen Erscheinungen von Gastroenteritis, auf schnelle Resorption der Kohlehydrate vom Magen aus nicht rechnen, so wird man die subcutane oder intravenöse Injection von Monosachariden zu Hülfe nehmen (Glykose oder Lävulose); die Disacharide (Rohrzucker, Milchzucker) werden bekanntlich nicht zersetzt, wenn sie mit Umgehung der Darmwand in den Körper gelangen (F. Voit). Als Beispiel führe ich an, dass in einem Fall acuter Gastroenteritis mit starkem Erbrechen und Durchfällen, den von Noorden im Sommer 1903 behandelte, die vorher starke Eisenchloridreaction des Harns schon 3 Stunden nach einer intravenösen Infusion von 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung mit 10 pCt. Glykosezusatz verschwunden war.

Viel schwieriger liegen die Dinge im Diabetes mellitus. Es giebt freilich Fälle — und glücklicherweise sind es bei Weitem die meisten — wo die Acidosis keine quantitativ beachtenswerthe Rolle spielt und wo man sich nur von den bekannten diätetischen Grundsätzen leiten zu lassen braucht, die für die Bekämpfung der Glykosurie maassgebend sind. Anders da, wo nicht nur bei gänzlichem Ausschluss der Kohlehydrate, sondern auch bei nur mässig strenger Diät dauernd grosse Mengen von Acetonkörpern im Harn erscheinen. Es ist schwer, eine bestimmte Zahl anzugeben, die man als „gross“ bezeichnen soll. Für die Mehrzahl der Fälle dürfte es richtig sein, von „grossen Mengen“ zu reden, wenn dauernd mehr als 1 g Aceton im Tagesharn ausgeschieden wird. Unter diesen Umständen bedarf die Acidosis mindestens der gleichen Beachtung wie die Glykosurie. Man hat vielfach empfohlen, zu der übrigen Diät Kohlehydrate oder kohlehydrat-ähnliche Stoffe zu ver-

abreichen, die einestheils die Acetonurie vermindern, anderseits die Glykosurie nicht ungebührlich erhöhen. Sehr zweckmässig schien die Lävulose zu sein; doch trifft es, wie v. Noorden mehrfach betont hat, leider nur für die leichteren Fälle zu, dass Lävulose die Glykosurie weniger erhöht, als andere Kohlehydrate (Amylum etc.). In schwereren Fällen dagegen wird Lävulose auf die Dauer die Glykosurie kaum weniger beeinflussen, als Stärkemehl, dessen Anwendung dem Kranken viel mehr Abwechslung und Annehmlichkeiten bringt, als die Lävulose. Wir pflegen die Lävulose deshalb nur da anzuwenden, wo wir auf sehr schnelle Wirkung bedacht sind, und wo — wie häufig im beginnenden Coma — nur flüssige Nahrung genommen werden kann. Hier thut sie oft ausgezeichnete Dienste und hilft die momentane grosse Gefahr beseitigen. Dass sie die Menge der β-Oxybuttersäure stark und schnell herabsetzt (Mengen von 50—100 g Lävulose am Tage), ist durch das klinische Experiment genügend bewiesen (Weintraud, Hirschfeld, von Noorden, Mohr und Loeb). — Auch Glycerin in Dosen von 50—100 g hat man mit leidlichem Erfolg versucht; doch erhöht sich dabei die Glykosurie viel erheblicher, als bei Anwendung von Lävulose.

Neuerdings hat L. Schwarz, von dem Gedanken ausgehend, dass die Abbauproducte des Traubenzuckers vom Diabetiker vielleicht oxydirt werden könnten, die Behandlung der Acidosis mit Zuckersäure und mit Glukonsäure empfohlen. Im klinischen Experiment fand er nach 50—60 g Glukonsäure eine Verminderung der Acetonurie. Beim Coma diabeticum sah er zweimal unter Darreichung grosser Mengen Glukonsäure, zusammen mit grossen Mengen Natr. bicarbon., vorübergehende „Heilung". Wir haben in einer Reihe von Versuchen bei schweren Fällen von Diabetes uns nicht von der prompten Wirkung der Glukonsäure, wie Schwarz sie beschreibt, überzeugen können. Ich habe an anderer Stelle ausgesprochen, dass die Heilung der Coma-Anfälle, die Schwarz erzielte, wohl nur den grossen Mengen von Alkali zuzuschreiben waren.

Von verschiedenen Seiten ist auf Grund der neuen Untersuchungen, über die früher berichtet wurde, die Frage aufgeworfen, ob man nicht in allen Fällen von Acidosis die Fettzufuhr vermindern müsse, um die Anhäufung der Acetonkörper einzuschränken.

Nur sehr gewichtige Gründe dürften uns zu einem solchen Schritt veranlassen; denn das Fett ist von hervorragender Bedeutung für die Ernährung der Zuckerkranken; es ist, wie von Noorden schreibt, der „Rettungsanker“ in allen wirklich schweren Fällen von Diabetes. Obwohl die Acetonkörper wahrscheinlich aus Fett entstehen, und obwohl man durch Zufuhr von Fetten, insbesondere von niederen Fettsäuren, die Production der Acetonkörper steigern kann, berechtigen die bis jetzt vorliegenden Thatsachen doch keineswegs, die Fette in Verruf zu thun. Eigene Untersuchungen (in Gemeinschaft mit Dr. Löb und Dr. Satta), die bei zahlreichen Diabetikern angestellt worden sind, haben gezeigt, dass ein die Ausscheidung der Acetonkörper steigernder Einfluss der Butter erst beginnt, wenn man mehr als 150 g am Tage giebt. Beim Ueberschreiten dieser Menge steigt zwar die Gesammtmenge der Acetonkörper, aber doch nur um wenige Gramm und mit erheblich flacherer Curve, als die Fettzufuhr. Unter allen Speisefetten liefert die Butter die höchsten Werthe der Acetonkörper. von Noorden hat darauf aufmerksam gemacht, dass man diesen schädlichen Einfluss hoher Buttermengen erheblich abschwächen könne, wenn man die Butter gut mit kaltem Wasser auswäscht; hierdurch entfernt man die niederen Fettsäuren, die bei weitem am stärksten die Acetonurie begünstigen. (Vortrag auf der Carlsbader Naturforscher-Versammlung 1902.) Wenn man nur gut ausgewaschene Butter erlaubt, kann man bis zu Mengen von 180 g, ja sogar bis 200 g steigen, ohne dass die Acetonkörper nennenswerth zunehmen. Ueber diese Fettmengen wird man überhaupt kaum jemals hinausstreben. Practisch wird daher die Frage der Fettzufuhr durch die überaus interessanten und wichtigen Studien, die die Entstehung der Acetonkörper betreffen, kaum berührt.

Die wirksamste Waffe zur Bekämpfung der Acidosis ist, — abgesehen von der ja keineswegs seltenen Besserung des gesammten krankhaften Zustands, d. h. einer Besserung des Diabetes als solchen, — auch beim Zuckerkranken die reichliche Zufuhr von Kohlehydraten. von Noorden hat schon früher empfohlen, bei Diabetikern mit starker Acidosis immer von Zeit zu Zeit Perioden einzuschalten, während derer man ohne Rücksicht auf die Glykosurie grössere Mengen von Kohlehydraten gestattet. Dadurch sinkt die Acidosis, und als äusseres Zeichen dafür schwindet die

Eisenchlorid-Reaction aus dem Harn. Man sieht diesen günstigeren Stand der Dinge dann oft lange Zeit, Wochen oder gar Monate, andauern, auch wenn man nach der vorübergehenden Steigerung der Kohlehydrate wieder allmählich zu der früheren Beschränkung zurückgekehrt ist. Von hervorragender Bedeutung, und zwar gerade in den schwersten und hartnäckigsten Fällen von Acidosis scheinen die neuerdings von von Noorden empfohlenen Hafercuren zu sein. (Berl. klin. Wochenschr. 1903, No. 36.) Sie bestehen darin, dass man dem Patienten 1 bis 2 Wochen lang nichts als Hafersuppe giebt (täglich 250 g Hafermehl, 250—300 g Butter, 100 g Roborat oder ein anderes vegetabilisches Eiweiss, als Suppe zubereitet, auf 2 stündliche Mahlzeiten vertheilt). Merkwürdiger Weise sinkt der Zucker bei dieser Diät fast ausnahmslos unter den Werth, den er bei ganz streng kohlehydratfreier, im Uebrigen aber gemischter Kost behauptete. Auf diese, ebenso theoretisch wie practisch wichtige Thatsache will ich hier nicht weiter eingehen; ich verweise darüber auf von Noorden's Artikel über die diätetische Behandlung des Diabetes in von Leyden's Handbuch der Ernährungstherapie (2. Auflage, 1903), und auf die demnächst erscheinende 4. Auflage seiner Monographie über die Zuckerkrankheit. Hier sei nur die Thatsache hervorgehoben, dass trotz der ausserordentlich grossen Buttermenge unter jenem Regime die Acetonkörper-Ausscheidung ungemein schnell absinkt, so dass ihre Gesammtmenge binnen 2 oder 3 Tagen gewöhnlich schon auf den zehnten Theil der früheren Höhe reducirt ist. Kehrt man nach glücklicher Ueberwindung der Acidosis später wieder zu der Kost zurück, wie man sie gewöhnlich den Zuckerkranken verordnet, so muss man vor allem darauf bedacht sein, die Mengen des Nahrungseiweisses nur sehr allmählich zu steigern, weil man sonst einen jähen Rückfall in die Acidosis erleben würde. Es bedarf einer gewissen Kunst und Erfahrung, den Patienten unter Vermeidung dieses Rückschlags wieder auf die altgewohnte Kostordnung zurückzubringen, auf die man nicht verzichten kann, weil kein Kranker jene einseitige Ernährung auf die Dauer aushalten würde. von Noorden erwähnt mehrere Fälle, wo durch die Hafercur die frühere Acidosis so vollständig geheilt wurde, dass Monate lang nur kleinste Mengen von Aceton im Harn erschienen. Solch glänzende Resultate bilden immerhin nur Ausnahmen. In der Regel

wird aber doch erreicht, dass die Acidosis von bedrohlicher Höhe absinkt und sich viele Wochen und Monate hindurch in ungefährlichen Breiten hält. Nachdem diese Methode der Behandlung einmal ausgearbeitet war, ist sie bereits in zahlreichen Fällen schwerer und schwerster Acidosis in von Noorden's Klinik mit ausgezeichnetem Erfolg angewendet worden und darf jetzt wohl als das beste Mittel bezeichnet werden, das wir gegen schwere Grade der Acidosis, einschliesslich beginnende Anfälle von Coma diabeticum, besitzen. Sie besitzt bedeutende Vortheile gegenüber den Milchcuren, die von Noorden früher selbst bei beginnendem Coma empfohlen hat, und auch gegenüber den Kartoffelcuren von Mossé.

Die zweite Aufgabe, die die Acidosis erheischt, besteht darin, die schädlichen Substanzen zu entgiften, und ihre Anhäufung zu verhüten. Beides wird durch reichliche Zufuhr von Alkalien geleistet. Obwohl man schon früher die günstigen Wirkungen der Alkalien bei Diabetes mellitus hatte schätzen lernen (Carlsbad, Neuenahr, Vichy etc.), machte doch erst Stadelmann auf die Bedeutung der wirklich grossen Dosen Alkali aufmerksam und empfahl sie speciell zur Bekämpfung der von ihm entdeckten Acidosis der Diabetiker. Die Alkalitherapie soll zwei verschiedene Indicationen erfüllen: 1. Das arzneilich dargereichte fixe Alkali schützt den Vorrath des Körpers an Basen (Natron, Kali, Kalk, Magnesia etc.), indem es sich mit den überreichlich im Blut und in den Geweben kreisenden pathologischen Säuren, insbesondere mit der β-Oxybuttersäure verbindet. Zum grössten Theil sättigt sich diese freilich mit dem Ammoniak, der beim Abbau des Eiweissmoleküls frei wird und durch die feste Bindung an Oxybuttersäure vor dem Uebergang in Harnstoff geschützt wird. Doch genügen diese Mengen Ammoniak nicht, und die starke Säure reisst infolgedessen auch bedeutende Mengen fixer Basen an sich. Der Körper verarmt daran, was man besonders leicht und schön in Bezug auf die Erdkalien hat nachweisen können (van Ackeren, D. Gerhardt und Schlesinger). Diese Alkali-Verarmung des Körpers ist im gewissen Sinne identisch mit dem Begriff „Acidosis". Indem das arzneilich dargereichte Alkali die schädlichen Säuren bindet, und sie von dem Angriff auf den Basenbestand des Körpers abhält, wirkt es gleichsam entgiftend. 2. Der zweite Theil der Alkali-Wirkung ist eigentlich nur eine natürliche Folge des ersten. An

Natron gekettet, findet die β-Oxybuttersäure bei weitem leichter ihren Weg durch die Nieren, das Alkali wirkt also auschwemmend auf die Giftkörper. Fast in jedem Falle von Diabetes, wo man regelmässige Bestimmungen der Oxybuttersäure und der übrigen Acetonkörper vornimmt, kann man finden, dass an den ersten Tagen der Alkalitherapie die Menge der Oxybuttersäure steigt, während das Aceton häufig zu gleicher Zeit sinkt. Das ist unter diesen Umständen kein ungünstiges, sondern ein willkommenes Zeichen.

Die wichtigste Periode für die Alkali-Therapie ist nicht das beginnende oder schon ausgebrochene Coma, sondern es sind die früheren geringeren Grade der Acidosis. In der ärztlichen Praxis wird das leider nicht genügend berücksichtigt. Man sollte sich daran gewöhnen, in jedem Falle von Diabetes, wo die Eisenchloridreaction positiv ist, täglich mindestens 15 g Natr. bicarbon. nehmen zu lassen. Einen Theil desselben kann man durch Natron citricum ersetzen, was namentlich da Vortheile hat, wo Neigung zu Obstipation besteht. Wir geben gewöhnlich am frühen Morgen 5 g Natron citricum in $^1/_4$ Liter warmen oder kalten Wassers und lassen dann 10 g Natr. bicarbon. in einer Flasche beliebigen kohlensauren Wassers lösen, die während des Tages ausgetrunken wird. Je nach dem Grade der Acidosis wird die Menge des Alkali um die Hälfte oder mehr erhöht. Recht empfehlenswerth scheint es zu sein, dem Natronsalz auch eine kleine Menge (ca. 3 g täglich) von kohlensaurem Kalk hinzuzufügen. Eine specifische Wirkung auf die Acidosis, wie sie Grube annahm, kommt dem Kalk freilich nicht zu. Doch verarmen bei längerem Bestand der Acidosis nach Maassgabe der vorliegenden Stoffwechsel-Untersuchungen die Diabetiker so sehr an Kalk, dass es gerechtfertigt ist, für den Ersatz Sorge zu tragen.

Um abzuschätzen, ob die Menge des verordneten Alkali genügt, dienen Urinuntersuchungen. Der Umschlag in die alkalische Reaction ist stets ein sicheres Zeichen für ausreichende Zufuhr. Doch ist es nicht nöthig, so hoch zu steigen, bis der Harn alkalisch wird. Mit je weniger Alkali man auskommt, desto besser ist es, da überreichlicher Gebrauch nicht günstig auf die Functionen des Magens einwirkt. Ein vorzügliches Kriterium liefert die Höhe der Ammoniakausscheidung. In schweren Fällen von Acidosis beträgt diese oft 5 g und mehr am Tage. Sobald man ihre Menge

auf etwa 1 g täglich herunter gebracht hat, kann man sicher sein, keiner weiteren Steigerung des fixen Alkali mehr zu bedürfen. Bei diesen natürlich nur in Laboratorien ausführbaren Bestimmungen muss man aber darauf achten, dass der Urin unzersetzt zur Untersuchung gelangt, weil sich durch Fäulniss des Harns neue Mengen von Ammoniak bilden, die gar nichts mit den Veränderungen des Stoffwechsels zu thun haben.

Die fortgesetzte Darreichung von fixen Alkalien bei Acidosis, von Stadelmann in die Therapie eingeführt und jetzt namentlich von Lépine, Naunyn, v. Noorden auf das Wärmste und Eindringlichste empfohlen, ist zweifellos ein vortreffliches Mittel, um den Gefahren der Säurevergiftung vorzubeugen und das Coma, wenn es doch einmal kommen soll, auf lange Zeit hinaus zu schieben.

Natürlich hat man auch im Coma selbst die Alkali-Therapie versucht. Hier thut Eile noth, und daher empfahl Naunyn, das Alkali intravenös zu injiciren. Man nimmt 35—40 g Natron carbonicum (nicht bicarbonicum) auf 1 Liter Wasser. Bei vorsichtiger Technik kann man das ganze Liter auf einmal injiciren. Die Infusion ist eventuell zu wiederholen. So starke Sodalösungen subcutan zu injiciren, ist nicht erlaubt, da fast regelmässig Gangrän die Folge ist. Das Blut aber verträgt sie merkwürdig gut. Wir sahen mehrfach, dass schon während der Infusion die vorher bewusstlosen Kranken wieder zum Bewusstsein zurückkehrten. Ausser dem infundirten Alkali wird man auf innerliche Darreichung den grössten Werth legen; man gelangt oft zu 80—120 g kohlensauren Natrons am Tage. Nach den Berichten von Naunyn und von A. Magnus-Levy und auch nach eigenen Beobachtungen auf v. Noorden's Klinik gelingt es manchmal, das Coma auf diese Weise zu überwinden und später einen erträglichen Zustand zurück zu erobern. Leider sind das aber seltene Ausnahmen. Der Erfolg, wenn er überhaupt eintritt, ist in weitaus den meisten Fällen nur von kurzer Dauer. Nach einigen Stunden oder halben Tagen fordert das Schicksal doch sein Opfer.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.